

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Remsima 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename flakone yra 100 mg infliksimabo\*. Kiekviename paruošto tirpalo ml yra 10 mg infliksimabo.

\* Infliksimabas yra chimeriniai žmogaus - pelių IgG1 monokloniniai antikūnai, pagaminti pelių hibridomos ląstelėse naudojant rekombinantinės DNR technologiją.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Milteliai yra balti.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

#### Reumatoidinis artritas

Remsima derinys su metotreksatu skiriamas požymiams ir simptomams mažinti bei fizinėms funkcijoms pagerinti:

- suaugusiems pacientams, sergantiems aktyvia ligos forma, kai atsakas į gydymą ligos eigą modifikuojančiais vaistais nuo reumato (LEMVR), įskaitant metotreksatą, buvo nepakankamas;
- suaugusiems pacientams, sergantiems sunkia, aktyvia ir progresuojančia liga bei anksčiau negydytiems metotreksatu ar kitais LEMVR.

Šiems pacientams, ištyrus rentgenų, buvo nustatytas sąnarių pažeidimo progresavimo rodiklių mažėjimas (žr. 5.1 skyrių).

#### Suaugusieji, sergantys Krono liga

Remsima skirtas:

- vidutinio sunkumo ar sunkiai, aktyviai Krono ligos formai gydyti suaugusiems pacientams, kai visas ir tinkamas kortikosteroidų ir (arba) imunosupresantų gydymo kursas nedavė reikiamų rezultatų arba kai ši terapija yra netoleruojama ar kontraindikuotina.
- suaugusiems pacientams, kuriems susidarė fistulių dėl aktyvios Krono ligos, o visas ir tinkamas gydymo kursas įprastos terapijos būdais buvo neveiksmingas (įskaitant antibiotikus, drenažą ir imunosupresinę terapiją).

#### Vaikai, sergantys Krono liga

Remsima skirtas sunkiai, aktyviai Krono ligos formai gydyti 6-17 metų vaikams ir paaugliams, kuriems įprasti vaistiniai preparatai, įskaitant kortikosteroidus ir imunomodulatorius, bei pirmaeilis gydymas dieta nesukėlė reikiamo atsako, arba toks gydymas netoleruojamas ar kontraindikuotinas. Infliksimabas tirtas tik vartojant kartu su įprastiniais imunosupresantais.

### Opinis kolitas

Remsima skirtas gydyti vidutinio sunkumo ar sunkų aktyvų opinį kolitą suaugusiems pacientams, kuriems įprastinė terapija, įskaitant kortikosteroidus ir 6-merkaptopuriną (6-MP) arba azatiopriną (AZA), sukėlė nepakankamą atsaką arba buvo netoleruojama, arba kontraindikuotina.

### Vaikai, sergantys opiniu kolitu

Remsima skirtas gydyti sunkų aktyvų opinį kolitą 6-17 metų vaikams ir paaugliams, kuriems įprastinė terapija, įskaitant kortikosteroidus ir 6-MP arba AZA, sukėlė nepakankamą atsaką arba buvo netoleruojama, arba kontraindikuotina.

### Ankilozinis spondilitas

Remsima skirtas gydyti sunkų, aktyvų ankilozinį spondilitą suaugusiems pacientams, kuriems atsakas į įprastinę terapiją buvo nepakankamas.

### Psoriazinis artritas

Remsima skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems aktyviu ir progresuojančiu psoriaziniu artritu, gydyti, kuriems atsakas į ankstesnį gydymą LEMVR buvo nepakankamas.

Remsima reikia skirti

- kartu su metotreksatu
- arba be jo pacientams, kurie netoleruoja metotreksato arba kuriems metotreksato vartoti negalima.

Infliksimumas pagerina pacientų, sergančių psoriaziniu artritu, fizinę funkciją ir sumažina rentgenu nustatomą periferinių sąnarių pažeidimo progresavimą pacientams, sergantiems ligos potipiais, simetriškai pažeidžiančiais kelis sąnarius (žr. 5.1 skyrių).

### Psoriazė

Remsima skirtas gydyti vidutinio sunkumo ar sunkią paprastą psoriazę suaugusiems pacientams, kuriems gydymas kitais sisteminiais medikamentais, įskaitant ciklosporiną, metotreksatą ar psoraleno ir ultravioletinių A spektro spindulių (PUVA) terapiją, buvo neveiksmingas ar kontraindikuotinas, ar netoleruojamas (žr. 5.1 skyrių).

## **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

Gydymas Remsima turi būti pradėtas ir prižiūrimas kvalifikuoto gydytojo, turinčio patirties diagnozuojant ir gydant reumatoidinį artritą, žarnų uždegimines ligas, ankilozinį spondilitą, psoriazinį artritą arba psoriazė. Remsima reikia suleisti į veną. Remsima infuzijos turi būti atliekamos patyrusių sveikatos priežiūros specialistų, apmokytų pastebėti visus su infuzija susijusius reiškinius. Pacientai, gydomi Remsima, turi gauti pakuotės lapelį ir specialią „Išpėjamąją paciento kortelę“.

Gydant Remsima, lydinti terapija, pavyzdžiui, gydymas kortikosteroidais ir imunosupresantais, turi būti optimizuota.

### Dozavimas

*Suaugusieji (18 metų ir vyresni)*

#### Reumatoidinis artritas

Skiriama 3 mg/kg intraveninė infuzija bei papildomos 3 mg/kg infuzijos 2-ąją ir 6-ąją savaitę po pirmosios infuzijos, toliau kas 8 savaites.

Remsima skiriamas kartu su metotreksatu.

Turimais duomenimis, klinikinis poveikis paprastai pasireiškia per 12 gydymo savaitių. Jeigu po šio laikotarpio paciento atsakas į gydymą vertinamas kaip nepakankamas arba jis išnyko, reikėtų apsvarstyti būtinumą laipsniškai, po apytikriai 1,5 mg/kg kas 8 savaites iki maksimalios 7,5 mg/kg,

padidinti dozę. Kaip alternatyva, galėtų būti skiriama 3 mg/kg dozė kas 4 savaites. Pasiėkus tinkamą atsaką, paciento gydymas turi būti tęsiamas pasirinkta doze arba dozavimo dažniu. Jeigu, per 12 pirmųjų savaičių ir vėliau pakoregavus dozę, gydomojo poveikio nepastebima, reikia iš naujo kruopščiai apsvaistyti, ar tęsti gydymą.

#### Vidutinio sunkumo ar sunki, aktyvi Krono liga

Skiriama 5 mg/kg intraveninė infuzija bei papildoma 5 mg/kg infuzija praėjus 2 savaitėms po pirmosios infuzijos. Jeigu po 2 dozių paciento atsako į gydymą nėra, papildomo gydymo infliksimabu skirti negalima. Jeigu pacientai nesureagavo į pirmąją infuziją per 6 savaites, duomenys rodo, kad nėra prasmės tęsti gydymą infliksimabu.

Sureagavusiems į gydymą pacientams galimos tokios alternatyvios tęstinio gydymo strategijos:

- palaikomasis gydymas: papildoma 5 mg/kg infuzija 6-ąją savaitę po pirmosios dozės, vėliau skiriant infuzijas kas 8 savaites, arba
- gydymo kartojimas: 5 mg/kg infuzija, jeigu ligos požymiai ir simptomai vėl pasireiškia (žr. „Gydymo kartojimas“ žemiau ir 4.4 skyrių).

Nors palyginamųjų duomenų trūksta, turimi riboti duomenys rodo, kad daliai pacientų, kuriems atsakas į 5 mg/kg išnyko, nors pradžioje buvo, padidinus dozę, atsakas gali vėl atsirasti (žr. 5.1 skyrių). Jeigu po dozės koregavimo nėra terapinės naudos pacientui požymių, reikia iš naujo kruopščiai apsvaistyti, ar tęsti gydymą.

#### Aktyvi Krono liga, kai susidaro fistulių

Skiriama 5 mg/kg infuzija į veną bei papildomos 5 mg/kg infuzijos 2-ąją ir 6-ąją savaitę po pirmosios infuzijos. Jeigu po 3 dozių nėra atsako į gydymą, toliau nereikėtų skirti papildomo gydymo infliksimabu.

Sureagavusiems į gydymą pacientams galimos tokios alternatyvios tęstinio gydymo strategijos:

- palaikomasis gydymas: papildomos 5 mg/kg infuzijos kas 8 savaites arba
- gydymo kartojimas: 5 mg/kg infuzija, jei atsinaujina ligos simptomai ir požymiai, paskui skiriama po 5 mg/kg infuzijos kas 8 savaites (žr. žemiau „Gydymo kartojimas“ ir 4.4 skyrių).

Nors palyginamųjų duomenų trūksta, turimi riboti duomenys rodo, kad daliai pacientų, kuriems atsakas į 5 mg/kg išnyko, nors pradžioje buvo, padidinus dozę atsakas gali vėl atsirasti (žr. 5.1 skyrių). Jeigu po dozės koregavimo nėra terapinės naudos pacientui požymių, reikia iš naujo kruopščiai apsvaistyti, ar tęsti gydymą.

Krono ligos gydymo kartojimo, kai ligos simptomai ir požymiai atsinaujina, patirtis yra maža, ir trūksta duomenų lyginant alternatyvaus ilgalaikio tęstinio gydymo naudos ir rizikos santykį.

#### Opinis kolitas

Skiriama 5 mg/kg intraveninė infuzija bei papildomos 5 mg/kg infuzijos 2-ąją ir 6-ąją savaitę po pirmosios infuzijos, toliau kas 8 savaites.

Turimais duomenimis, klinikinis poveikis paprastai pasireiškia per 14 gydymo savaičių, t.y. po 3 dozių. Jeigu per tiek laiko jokio gydomojo poveikio nepastebima, reikia iš naujo kruopščiai apsvaistyti, ar tęsti gydymą.

#### Ankilozinis spondilitas

Skiriama 5 mg/kg intraveninė infuzija bei papildomos 5 mg/kg infuzijos 2-ąją ir 6-ąją savaitę po pirmosios infuzijos, toliau kas 6-8 savaites. Jei organizmas nesureaguoja per 6 savaites (t. y., po 2 dozių), nereikėtų skirti jokio papildomo gydymo infliksimabu.

### Psoriazinis artritas

Skiriama 5 mg/kg intraveninė infuzija bei papildomos 5 mg/kg infuzijos 2-ąją ir 6-ąją savaitę po pirmosios infuzijos, toliau kas 8 savaites.

### Psoriazė

Skiriama 5 mg/kg intraveninė infuzija bei papildomos 5 mg/kg infuzijos 2-ąją ir 6-ąją savaitę po pirmosios infuzijos, toliau kas 8 savaites. Jei organizmas nesureaguoja po 14 savaičių (t. y., po 4 dozių), nereikėtų skirti jokio papildomo gydymo infliksimabu.

### Krono ligos ir reumatoidinio artrito gydymo kartojimas

Jei ligos požymiai ir simptomai atsinaujina, infliksimabo skyrimą galima kartoti per 16 savaičių nuo paskutinės infuzijos. Klinikinių tyrimų metu uždelstos padidėjusio jautrumo reakcijos buvo nedažnos ir pasireiškė, jei infliksimabas buvo vartotas po mažesnės nei 1 metų pertraukos (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Gydymo kartojimo saugumas ir veiksmingumas, nevartojus infliksimabo ilgiau nei 16 savaičių, neištirti. Tai tinka tiek sergantiesiems Krono liga, tiek reumatoidiniu artritu.

### Opinio kolito gydymo kartojimas

Gydymo kartojimo saugumas ir veiksmingumas, skiriant kitaip, nei kas 8 savaites neištirti (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

### Ankilozinio spondilito gydymo kartojimas

Gydymo kartojimo saugumas ir veiksmingumas, skiriant kitaip, nei kas 6-8 savaites neištirti. (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

### Psoriazinio artrito gydymo kartojimas

Gydymo kartojimo saugumas ir veiksmingumas, skiriant kitaip, nei kas 8 savaites neištirti. (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

### Psoriazės gydymo kartojimas

Nedidelė kartojamo psoriazės gydymo viena infliksimabo doze po 20 savaičių pertraukos patirtis rodo sumažėjusį veiksmingumą bei dažnesnes silpnas ar vidutinio stiprumo reakcijas į infuziją, lyginant su pradiniu indukcijos režimu (žr. 5.1 skyrių).

Nedidelė patirtis, kai ligai paūmėjus, gydymas buvo kartojamas pagal indukcinį režimą, rodo padidėjusį reakcijų į infuziją, įskaitant sunkių, dažnį lyginant su palaikomuoju gydymu skiriant kas 8 savaites (žr. 4.8 skyrių).

### Gydymo kartojimas visoms indikacijoms

Jei palaikomasis gydymas buvo nutrauktas ir reikia iš naujo pradėti gydymą, gydymo pradžios režimas nerekomenduojamas (žr. 4.8 skyrių). Tokiu atveju gydymas Remsima turi būti pradamas skiriant vieną dozę, o po to turi būti laikomasi palaikomojo gydymo rekomendacijų, nurodytų anksčiau.

### *Senyvi pacientai (≥ 65 metų)*

Remsima tyrimų su vyresnio amžiaus pacientais nebuvo atlikta. Klinikinių tyrimų metu nuo amžiaus priklausomų didelių klirensu ar pasiskirstymo tūrio pokyčių nepastebėta. Dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Daugiau informacijos apie Remsima vartojimo senyviems pacientams saugumą rasite 4.4 ir 4.8 skyriuose.

### *Sutrikusi inkstų ir (arba) kepenų veikla*

Šioje pacientų populiacijoje Remsima neištirtas. Dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių).

## *Vaikų populiacija*

### Krono liga (6-17 metų)

Skiriama 5 mg/kg kūno masės intraveninė infuzija, po to 2-ąją ir 6-tąją savaitę po pirmosios infuzijos skiriamos papildomos 5 mg/kg kūno masės infuzijos, po to skiriama kas 8 savaites. Turimais duomenimis, vaikams ir paaugliams, kurie nereagavo į gydymą per pirmąsias 10 savaitių, tolimesnis gydymas infliksimabu nepadėjo (žr. 5.1 skyrių).

Norint palaikyti klinikinį poveikį kai kuriems pacientams gali prireikti vaistinių preparatų skirti dažniau, o kitiems gali užtekti ir retesnio dozavimo. Pacientams, kuriems dozavimo intervalas buvo sutrumpintas iki mažiau nei 8 savaitių, nepageidaujamų reakcijų pavojus gali būti didesnis. Reikia kruopščiai apsvarstyti, ar pacientams, kuriems po dozavimo intervalo pakeitimo papildomos terapinės naudos negauta, gydymą reikia tęsti trumpesniais intervalais.

Remsima saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 6 metų vaikams, sergantiems Krono liga, neištirti. Turimi farmakokinetiniai duomenys pateikiami 5.2 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų jaunesniems kaip 6 metų vaikams pateikti negalima.

### Opinis kolitas (nuo 6 iki 17 metų)

Į veną skiriama 5 mg/kg intraveninė infuzija, po to 2-ąją ir 6-tąją savaitę po pirmosios infuzijos skiriamos papildomos 5 mg/kg infuzijos, po to skiriama kas 8 savaites. Turimais duomenimis, vaikams, kurie per pirmąsias 8 savaites į gydymą nereagavo, tolimesnis gydymas infliksimabu nepadėjo (žr. 5.1 skyrių).

Remsima saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 6 metų vaikams, sergantiems opiniu kolitu, neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.2 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų jaunesniems kaip 6 metų vaikams pateikti negalima.

### Psoriazė

Remsima saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams psoriazės indikacijai dar neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.2 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

### Jaunatvinis idiopatinis artritas, psoriazinis artritas ir ankilozinis spondilitas

Remsima saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams jaunatvinio idiopatinio artrito, psoriazinio artrito ir ankilozinio spondilito indikacijoms dar neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.2 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

### Jaunatvinis reumatoidinis artritas

Remsima saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams jaunatvinio reumatoidinio artrito indikacijai dar neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

### *Sutrikusi inkstų ir (arba) kepenų veikla*

Šioje pacientų populiacijoje Remsima neištirtas. Dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių).

### Vartojimo metodas

Remsima reikia per 2 valandas sulašinti į veną. Visi pacientai po Remsima infuzijos turi būti stebimi mažiausiai 1-2 valandas dėl ūminių, su infuzija susijusių, reakcijų. Turi būti lengvai pasiekiamos skubios medicinos pagalbos priemonės, tokios kaip adrenalinas, antihistamininiai vaistai, kortikosteroidai ir dirbtinio kvėpavimo aparatūra. Siekiant sumažinti su infuzija susijusių reakcijų pavojų, ypač jeigu jos buvo pasireiškusios ir anksčiau, prieš gydymą pacientams galima duoti antihistamininių vaistų, hidrokortizono ir (arba) paracetamolio arba sumažinti lašinimo greitį (žr. 4.4 skyrių).

#### *Sutrumpintos infuzijos suaugusiems pacientams skiriant pagal visas indikacijas*

Kruopščiai atrinktiems suaugusiems pacientams, toleravusiems mažiausiai 3 pradines 2 valandų trukmės Remsima infuzijas (indukcijos fazė), kuriems taikomas palaikomasis gydymas, įvertinus situaciją, vėlesnes infuzijas galima sulašinti per ne trumpiau kaip 1 valandą. Jei dėl sutrumpintos infuzijos pasireiškia reakcija į infuziją, galima apsvarstyti, jei gydymas bus tęsiamas, ar nevertėtų kitas infuzijas sulėtinti. Didesnių nei 6 mg/kg dozių lašinimas sutrumpintomis infuzijomis nebuvo tirtas (žr. 4.8 skyrių).

Ruošimo ir vartojimo instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas infliksimabui (žr. 4.8 skyrių), kitiems pelių baltymams arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Tuberkuliozė arba kitos sunkios infekcijos, tokios kaip sepsis, abscesas ir oportunistinės infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

Vidutinis ar sunkus širdies nepakankamumas (NYHA III/IV laipsnio) (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, paskirtojo vaistinio preparato prekinis pavadinimas ir serijos numeris turi būti aiškiai įrašomi (ar kitaip patvirtinami) paciento ligos istorijoje.

#### Reakcijos į infuziją ir padidėjęs jautrumas

Vartojant infliksimabą, būna ūminių su infuzija susijusių reakcijų, įskaitant anafilaksinį šoką, ir uždelsto padidėjusio jautrumo reakcijų (žr. 4.8 skyrių).

Ūminės reakcijos į infuziją, įskaitant anafilaksines reakcijas, gali prasidėti per kelias sekundes ar kelias valandas po infuzijos. Jei prasideda ūminė reakcija į infuziją, infuziją būtina nedelsiant nutraukti. Skubios medicinos pagalbos priemonės, tokios kaip adrenalinas, antihistamininiai vaistai, kortikosteroidai ir dirbtinio kvėpavimo įranga, privalo būti lengvai pasiekiamos. Prieš gydymą pacientams galima skirti vaistų (pvz., antihistamininių vaistų, hidrokortizono ir (arba) paracetamolio), kad nebūtų silpnų bei praeinančių šalutinių reiškinių.

Gali susidaryti antikūnų prieš infliksimabą ir tai didina reakcijų į infuziją dažnį. Sunkios alerginės reakcijos išsivysto retai. Pastebėtas ryšys tarp antikūnų prieš infliksimabą susidarymo ir atsako į gydymą sumažėjusios trukmės. Pastebėta, kad kartu vartojami imunomodulatoriai sumažina antikūnų prieš infliksimabą susidarymo ir infuzinių reakcijų dažnį. Šis kartu vartojamų imunomoduliatorių poveikis buvo didesnis epizodiškai gydytiems pacientams nei tiems, kurie gavo palaikomąjį gydymą. Pacientai, kurie nutraukė gydymą imunosupresantais prieš gydymą infliksimabu ar jo metu, turi didesnę tokių antikūnų atsiradimo riziką. Antikūnai prieš infliksimabą serume ne visada gali būti nustatyti. Jei išsivysto sunkios reakcijos, reikia skirti simptominį gydymą ir daugiau Remsima nebelašinti (žr. 4.8 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie uždelstas padidėjusio jautrumo reakcijas. Turimi duomenys rodo, kad uždelstų padidėjusio jautrumo reakcijų rizika didėja, ilgėjant laikui, kai Remsima yra nevertojamas. Pacientams reikia patarti, kad atsiradus uždelstam nepageidaujamam poveikiui (žr. 4.8 skyrių), nedelsiant kreiptųsi į gydytoją. Jei pacientai gydomi kartotinai po ilgesnio periodo, reikia stebėti, ar jiems nėra uždelsto padidėjusio jautrumo požymių ir simptomų.

#### Infekcijos

Prieš gydymą Remsima, jo metu ir po jo pacientus reikia dažnai stebėti dėl infekcijų, įskaitant tuberkuliozę. Infliksimabas iš organizmo gali būti šalinamas iki 6 mėnesių, todėl svarbu visą šį periodą atidžiai stebėti pacientus. Jei pacientas susergera sunkia infekcija arba sepsiu, gydymas Remsima turi būti nutrauktas.

Reikia apdairiai įvertinti Remsima vartojimo galimybę pacientams, kurie serga lėtinėmis infekcinėmis ligomis arba kuriems infekcinės ligos pasikartoja, įskaitant ir tuos pacientus, kuriems kartu skiriamas imuninę sistemą slopinantis gydymas. Pacientams reikia patarti, kad tinkamai vengtų galimų infekcijos rizikos veiksnių.

Navikų nekrozės faktorius alfa ( $NNF_{\alpha}$ ) dalyvauja uždegimo procese ir reguliuoja ląstelės imuninį atsaką. Eksperimentiniai duomenys rodo, kad  $NNF_{\alpha}$  yra labai svarbus šalinant ląstelių infekcijas. Klinikinė patirtis rodo, kad kai kurių pacientų, gydomų infliksimabu, apsaugos nuo infekcijų mechanizmas yra susilpnėjęs.

Žinotina, kad  $NNF_{\alpha}$  slopinimas gali paslėpti tokius infekcijos simptomus, kaip karščiavimas. Siekiant sumažinti diagnozės ir gydymo atidėliojimą, svarbu anksti nustatyti netipiską sunkios infekcinės ligos bei tipiską retos ir neįprastos infekcinės ligos klinikinį pasireiškimą.

Pacientai, vartojantys  $NNF$  blokatorius, yra imlesni sunkioms infekcijoms.

Pacientams, gydomiems infliksimabu, buvo stebėta tuberkuliozės, bakterinių infekcinių ligų, įskaitant sepsį ir pneumoniją, invazinių grybelių, virusų ir kitokių oportunistinių infekcijų sukeltų ligų. Kai kurios šių infekcijų baigėsi mirtimi; oportunistinės infekcijos, apie kurias pranešama dažniausiai, o jų sukeliamas mirtingumas > 5 %, yra pneumocistozė, kandidozė, listeriozė ir aspergiliozė.

Pacientai, kuriems gydymo Remsima metu atsiranda nauja infekcija, turi būti atidžiai stebimi ir turi būti atliktas pilnas diagnostinis įvertinimas. Remsima skyrimas turi būti nutrauktas, jei pacientui atsiranda nauja sunki infekcija ar sepsis bei turi būti pradėtas tinkamas antimikrobinis arba priešgrybelinis gydymas, kol infekcija taps kontroliuojama.

#### *Tuberkuliozė*

Pranešta apie pacientams, gydomiems infliksimabu, pasireiškusių aktyvią tuberkuliozę. Būtina pabrėžti, kad dažniausiai nustatyta lokali arba išsijusi ne plaučių tuberkuliozė.

Prieš pradėdant gydyti Remsima, visus pacientus būtina iširti dėl aktyvios ir neaktyvios (latentinės) tuberkuliozės. Tiriant reikėtų atidžiai įvertinti paciento ligos istoriją, įskaitant asmens tuberkuliozės istoriją arba galimą ankstesnį kontaktą su tuberkulioze sergančiais asmenimis bei ankstesnę ir (arba) dabartinę imunosupresinę terapiją. Visiems pacientams reikia atlikti tinkamus diagnostinius testus, t. y. tuberkulino odos mėginį ir plaučių rentgeno nuotrauką (gali būti taikomos vietinės rekomendacijos). Rekomenduojama šių tyrimų rezultatus rašyti į „Išpėjamąją paciento kortelę“. Žinotina, kad tuberkulino odos mėginio rezultatas gali būti klaidingai neigiamas, ypač tiems pacientams, kurie sunkiai serga arba jei susilpnėjusi jų imuninė sistema.

Jei diagnozuojama aktyvi tuberkuliozė, gydymo Remsima negalima pradėti (žr. 4.3 skyrių).

Įtarus latentinę tuberkuliozę, būtina pasitarti su gydytoju, turinčiu tuberkuliozės gydymo patirties. Visais toliau išvardytais atvejais, būtina rūpestingai įvertinti gydymo Remsima naudos ir rizikos santykį.

Jei diagnozuojama neaktyvi (latentinė) tuberkuliozė, prieš pradėdant gydyti Remsima, laikantis vietinių reikalavimų, reikia pradėti prieštuberkuliozinę terapiją latentinei tuberkuliozei gydyti.

Prieš paskiriant Remsima pacientams, turintiems keletą arba reikšmingų tuberkuliozės atsiradimo rizikos veiksnių ir esant neigiamam latentinės tuberkuliozės tyrimo rezultatui, reikia pradėti gydymą nuo tuberkuliozės.

Jeigu negalima patvirtinti, kad pacientų, anksčiau sirgusių latentine arba aktyvia tuberkulioze, gydymas buvo pakankamas, prieš paskiriant Remsima, reikia įvertinti gydymo nuo tuberkuliozės būtinumą.

Aktyvios tuberkuliozės atvejų yra pastebėta infliksimabu gydytiems pacientams latentinės tuberkuliozės gydymo metu arba pasibaigus gydymui.

Visus pacientus būtina informuoti, kad gydymo Remsima metu arba po to atsiradus požymių/simptomų, primenančių tuberkuliozę (nuolatinis kosulys, išsekimas/svorio kritimas, nedidelis karščiavimas), jie kreiptųsi į gydytoją.

#### *Invazinės grybelinės infekcijos*

Jeigu Remsima gydomiems pacientams pasireiškia sunki sisteminė liga, reikia įtarti invazinę grybelinę infekciją, tokią kaip aspergiliozė, kandidozė, pneumocistozė, histoplazmozė, kokcidioidomikozė ar blastomikozė, ir ankstyvajame tokių pacientų ištyrimo etape būtina pasitarti su gydytoju, turinčiu invazinių grybelinių infekcijų diagnostikos ir gydymo patirties. Invazinė grybelinė infekcija gali būti diseminuota, o ne lokalizuota liga, o kai kuriems aktyvią infekciją turintiems pacientams antigenų ar antikūnų tyrimai gali būti neigiami. Reikia apsvarstyti, ar kol atliekamos diagnostinės procedūros nevertėtų paskirti tinkamo empirinio priešgrybelinio gydymo, atsižvelgiant tiek į sunkios grybelinės infekcijos, tiek į priešgrybelinio gydymo keliamą pavojų.

Prieš pradėdant gydymą Remsima, jo nauda ir rizika turi būti atidžiai apsvarstytos pacientams, kurie gyveno ar keliavo po regionus, kur invazinės grybelinės infekcijos, tokios kaip histoplazmozė, kokcidioidomikozė ar blastomikozė yra endeminės.

#### *Krono liga, kai yra fistulės*

Pacientams, sergantiems Krono liga, kai yra ūminės pūlingos fistulės, gydymo Remsima pradėti negalima tol, kol bus atmesta galimo infekcijos židinio, ypač absceso, tikimybė (žr. 4.3 skyrių).

#### hepatito B (HBV) atsinaujinimas

Hepatitis B atsinaujina tiems NNF antagonistus, įskaitant infliksimabą, vartojusiems pacientams, kurie buvo lėtiniai šio viruso nešiotojai. Keli atvejai baigėsi mirtimi.

Prieš pradėdant gydymą Remsima pacientai turi būti ištirti dėl HBV infekcijos. Pacientams, kuriems yra gautas teigiamas HBV infekcijos tyrimo rezultatas, rekomenduojama pasikonsultuoti su gydytoju, turinčiu hepatito B gydymo patirties. HBV nešiotojus, kuriuos reikia gydyti Remsima, gydymo metu ir keletą mėnesių baigus gydymą, reikia atidžiai stebėti dėl galimų aktyvios HBV infekcijos požymių ir simptomų atsiradimo. Nėra pakankamai duomenų, kad gydymas priešvirusiniais ir kartu NNF antagonistų preparatais apsaugotų pacientus, kurie yra HBV nešiotojai, nuo HBV infekcijos atsinaujinimo. Pacientams, kuriems HBV infekcija atsinaujina, gydymas Remsima turi būti nutrauktas ir paskirtas veiksmingas priešvirusinis gydymas kartu su atitinkamu palaikomuoju gydymu.

#### Kepenų, tulžies pūslės ir lataų reiškiniai

Infliksimabą pateikus į rinką buvo stebėti gelta ir neinfekcinis hepatitas, kai kuriais atvejais su autoimuninio hepatito požymiais. Buvo pavienių kepenų nepakankamumo, sąlygojančio kepenų persodinimą ar mirtį, atvejų. Pacientus, kuriems pasireiškia kepenų sutrikimo simptomai ar požymiai, reikia ištirti dėl kepenų pažeidimo požymių. Remsima vartojimą reikia nutraukti, jei išsivysto gelta ir (arba) ALT padidėja  $\geq 5$  kartus nei viršutinė normos riba, be to, šią būklę būtina išsamiai ištirti.

#### NNF alfa inhibitoriaus vartojimas kartu su anakinra

Klinikinių tyrimų metu anakinros vartojimas su kitu NNF $_{\alpha}$  blokuojančiu preparatu, etanerceptu, buvo susijęs su sunkiomis infekcijomis bei neutropenija, o papildomos klinikinės naudos nebuvo, lyginant su vieno etanercepto vartojimu. Gydymas anakinros ir etanercepto deriniu nulemia būdingų nepageidaujamų reiškinų išsivystymą, dėl to yra manoma, kad panašius toksinius poveikius galėtų sukelti ir anakinros vartojimas kartu su kitais NNF $_{\alpha}$  blokuojančiais preparatais. Todėl Remsima ir anakinros derinys nerekomenduojamas.

#### NNF alfa inhibitoriaus vartojimas kartu su abataceptu

Klinikinių tyrimų metu NNF antagonistų vartojimas kartu su abataceptu buvo susijęs su didesne infekcijų rizika, įskaitant sunkias infekcijas, lyginant su rizika, kai vartojamas tik NNF antagonistas,

be to, derinys neturėjo didesnės klinikinės naudos. Remsima derinys su abataceptu nerekomenduojamas.

#### Vartojimas kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais

Kaip infliksimabą skirti kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais, vartojamais toms pačioms būklėms gydyti, kaip ir infliksimbas, informacijos nepakanka. Infliksimabo skirti kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais nerekomenduojama dėl padidėjusios infekcijų pavojaus galimybės ar dėl kitų galimų farmakologinių sąveikų.

#### Biologinių ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato (LMVNR) keitimas

Gydymą vienu biologiniu vaistiniu preparatu keisti kitu biologiniu vaistiniu preparatu reikia atsargiai bei pacientus reikia toliau stebėti, nes sutapę biologinių vaistinių preparatų poveikiai gali padidinti nepageidaujamų reiškinių, tarp jų ir infekcijos, pavojų.

#### Vakcinavimas ar infekcinės kilmės vaistinės medžiagos

Apie NNF blokuojantį gydymą gaunančių pacientų atsaką į skiepijimą gyvosiomis vakcinomis ar į antrinę infekcijos perdavimą per gyvasias vakcinas duomenų yra nedaug. Skiepijimas gyvosiomis vakcinomis gali sukelti kliniškai pasireiškiančias infekcijas, įskaitant ir išplitusias infekcijas. Skiepyti gyvosiomis vakcinomis, kai vartojama Remsima, s nerekomenduojama.

Yra pastebėta po gimimo BCG vakcina paskiepytų kūdikių, kurie intrauteriniu laikotarpiu buvo paveikti infliksimabu, mirties atvejų dėl išplitusios *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) infekcijos. Kūdikius, kurie intrauteriniu laikotarpiu buvo paveikti infliksimabu, gyvosiomis vakcinomis skiepyti rekomenduojama po gimimo praėjus bent šešiemis mėnesiams (žr 4.6 skyrių).

Kitoks infekcinės kilmės vaistinių medžiagų, tokių kaip gyvosios susilpnintos bakterijos (pvz., gydant vėžį šlapimo pūslės instiliacija BCG), vartojimas galėtų sukelti kliniškai pasireiškiančias infekcijas, tarp jų ir išplitusias infekcijas. Gydymo Remsima metu infekcinės kilmės vaistinių medžiagų rekomenduojama neskirti.

#### Autoimuniniai procesai

Santykinis NNFB<sub>αB</sub> trūkumas gydant NNF blokuojančiais vaistais gali sukelti autoimuninius pakitimus. Jei gydant Remsima atsiranda simptomų, primenančių vilkligę ir aptinkama antikūnų prieš dvigrandę DNR, gydymą Remsima reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

#### Poveikis nervų sistemai

NNF<sub>α</sub> blokuojančių vaistų, įskaitant infliksimabą, vartojimas buvo susijęs su klinikinę ligos pradžios ar ligos paūmėjimo požymių ir (arba) radiologinių centrinės nervų sistemos demielinizacijos sutrikimų požymių, kuriais gali pasireikšti išsėtinė sklerozė, ir periferinių demielinizacijos sutrikimų, įskaitant *Guillain-Barre* sindromą, atvejais. Prieš skiriant Remsima pacientams, kuriems yra ar neseniai buvo demielinizacijos sutrikimų simptomų, reikia atidžiai apsvarstyti gydymo NNF blokuojančiais vaistais naudą ir riziką. Jei šie sutrikimai pasireiškia, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų gydymą Remsima nutraukti.

#### Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Kontroliuojamose klinikinėse tyrimuose su NNF blokuojančiais vaistiniais preparatais dalyse tarp NNF blokatorių gaunančių pacientų buvo pastebėta daugiau piktybinių navikų, įskaitant limfomą, atsiradimo atvejų, lyginant su kontrolinės grupės pacientais. Klinikiniuose tyrimuose, kurių metu tirtos visos patvirtintos infliksimabo terapinės indikacijos, limfomos dažnumas tarp infliksimabu gydytų pacientų buvo didesnis nei tikėtinas bendrojoje populiacijoje, tačiau limfoma pasireiškė retai. Po vaistinio preparato patekimo į rinką buvo pranešta apie leukemijos atvejus NNF antagonistais gydytų pacientų tarpe. Pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, kai yra ilgai trunkanti, labai aktyvi uždegiminė liga, apsunkinanti rizikos įvertinimą, yra padidėjusi bendra rizika susirgti limfoma ir leukemija.

Žvalgomajame klinikiniame tyrime, kurio metu buvo tiriamas infliksimabo vartojimas vidutinio sunkumo ar sunkia lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) sergantiems pacientams, daugiau piktybinių navikų buvo stebėta tarp infliksimabu gydomų pacientų lyginant su kontrolinės grupės pacientais. Iš anamnezės, visi pacientai buvo daug rūkantys. Gydytą pacientams, kuriems dėl didelio rūkymo yra padidėjusi piktybinių navikų išsivystymo rizika, reikia skirti atsargiai.

Esant dabartiniam žinojimui, limfomų ir kitų piktybinių navikų išsivystymo rizikos pacientams, gydomiems NNF blokuojančiais medikamentais, negalime atmesti (žr. 4.8 skyrių). Skirti gydymą NNF blokuojančiais preparatais pacientams, kuriems buvo išsivystęs piktybinis navikas, arba tęsti gydymą pacientams, kuriems išsivystė piktybinis navikas, reikia atsargiai.

Taip pat atsargiai reikėtų skirti pacientams, sergantiems psoriaze, kurie anksčiau buvo gavo plačią imunosupresinę terapiją ar išplėstą PUVA gydymą.

Po vaistinio preparato patekimo į rinką buvo pranešta apie piktybinių navikų, kai kuriais atvejais mirtinų, atvejus NNF blokatoriais, tame tarpe infliksimabu, gydytų vaikų, paauglių ir jaunų suaugusių asmenų (iki 22 metų amžiaus) tarpe (gydymas pradėtas ne vyresniems kaip 18 metų asmenims). Apie pusę visų aprašytų atvejų sudarė limfomos. Kitais atvejais pasireiškė įvairūs piktybiniai navikai, tame tarpe reti piktybiniai navikai, paprastai susiję su imunosupresija. Negalima atmesti piktybinių navikų atsiradimo rizikos NNF blokatoriais gydomiems pacientams.

Vaistui esant rinkoje buvo gauta pranešimų apie hepatospleninės T-ląstelių limfomos (HSTLL) atvejus pacientams, gydytiems NNF blokuojančiais vaistiniais preparatais, taip pat infliksimabu. Šio reto tipo T-ląstelių limfoma pasižymi labai agresyvia ligos eiga ir dažniausiai baigiasi mirtimi. Beveik visi šie pacientai buvo gydyti azatioprinu ar 6-merkaptopurinu kartu su arba prieš pat gydymą NNF blokatoriumi. Didžioji dalis su infliksimabo vartojimu susijusių atvejų pasireiškė Krono liga ar opinio kolito sirgusiems dažniausiai paaugliams arba jauniems suaugusiems vyrams. Galima rizika, vartojant azatioprino ar 6-merkaptopurino derinį su infliksimabu, turi būti gerai apsvarstyta. Negalima atmesti hepatospleninės T-ląstelių limfomos atsiradimo galimybės pacientams, gydomiems Remsima (žr. 4.8 skyrių).

NNF inhibitoriais, įskaitant infliksimabu, gydytiems pacientams yra pastebėta melanoma ir Merkel'io ląstelių karcinoma (žr. 4.8 skyrių). Visiems pacientams, o ypač turintiems odos vėžio rizikos veiksnių, rekomenduojama periodiškai atlikti odos tyrimus.

Populiacijos pagrindu atliktas retrospektyvinis kohortų tyrimas naudojant Švedijos nacionalinės sveikatos sistemos registrų duomenis nustatė, kad gimdos kaklelio vėžio dažnis yra didesnis reumatoidiniu artritu sergančioms ir infliksimabu gydytoms moterims, lyginant su biologiniais vaistiniais preparatais negydytomis pacientėmis arba bendrąja populiacija, įskaitant vyresnes kaip 60 metų amžiaus moteris. Reikia tęsti Remsima gydomų moterų, įskaitant vyresnes nei 60 metų amžiaus, periodinę patikrą.

Visi pacientai, sergantys opinio kolitu, turintys padidėjusią displazijos arba storosios žarnos karcinomos riziką (pvz., pacientai, sergantys lėtiniu opinio kolitu arba pradiniu sklerotiniu cholangitu), arba sirgę displazija arba storosios žarnos karcinoma, prieš pradėdami gydymą privalo būti patikrinti ir gydymo metu reguliariai tikrinami, ar neserga displazija. Tikrinimo metu turi būti atlikta kolonoskopija ir biopsija, laikantis vietinių rekomendacijų. Turimų duomenų įvertinti, ar gydymas infliksimabu turi įtakos displazijos ar storosios žarnos vėžio išsivystymui, nepakanka (žr. 4.8 skyrių).

Kol nėra įvertinta, ar gydant infliksimabu, padidėja vėžio išsivystymo rizika, pacientui naujai diagnozavus displaziją, reikia atidžiai apsvarstyti kiekvieno paciento gydymo naudą ir riziką bei nuspręsti, ar tęsti gydymą.

### Širdies nepakankamumas

Pacientai, kuriems yra nedidelis širdies nepakankamumas (NYHA I/II laipsnio), Remsima turi vartoti atsargiai. Pacientus reikia atidžiai stebėti ir gydymą Remsima nutraukti, jei atsiranda naujų arba paryškėja buvę širdies nepakankamumo požymiai (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius).

### Hematologinės reakcijos

Buvo gauta pranešimų apie pancitopeniją, leukopeniją, neutropeniją ir trombocitopeniją pacientams, gydomiems NNF blokatoriais, įskaitant infliksimabu. Visiems pacientams reikia patarti nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos, jei pasireiškia kraujo diskrazijų požymiai ir simptomai (pvz., nepraeinantis karščiavimas, kraujosruvos, kraujavimas, blyškumas). Reikia svarstyti apie gydymo Remsima nutraukimą pacientams, kuriems patvirtinamos reikšmingos hematologinės anomalijos.

### Kita

Nėra pakankamai saugumo duomenų apie pacientų gydymą infliksimabu, kuriems buvo atliktos chirurginės procedūros, įskaitant artroplastiką. Planuojant chirurginę operaciją, reikia atsižvelgti į ilgą infliksimabo pusinės eliminacijos periodą. Jei Remsima gydomam pacientui reikia atlikti operaciją, jis turi būti atidžiai stebimas dėl infekcinių ligų ir turi būti imamasi tinkamų veiksmų.

Atsako į Krono ligos gydymą nebuvimas gali reikšti, jog yra susiformavusi fibrozinė striktūra, kurią gali reikėti gydyti chirurginiu būdu. Nėra įrodymų, leidžiančių daryti prielaidą, kad infliksimabas pasunkina ar sukelia fibrozines striktūras.

### Specialios pacientų grupės

#### *Senyvi pacientai (65 metų ir vyresni)*

Infliksimabu gydytiems 65 metų ir vyresniems pacientams sunkių infekcijų dažnis buvo didesnis, lyginant su jaunesniais nei 65 metų amžiaus pacientais. Kai kuriais atvejais jos buvo mirtinos. Gydamas senyvus pacientus, infekcijų pavojui reikia skirti ypatingą dėmesį (žr. 4.8 skyrių).

#### *Vaikų populiacija*

##### *Infekcijos*

Klinikinių tyrimų metu vaikams infekcijos buvo pastebėtos proporcingai dažniau nei suaugusiems pacientams (žr. 4.8 skyrių).

##### *Skiepėjimai*

Prieš pradėdamas gydymą Remsima, jeigu įmanoma, vaikus rekomenduojama pagal galiojančią skiepų kalendorių paskiepyti visomis jame numatytomis vakcinomis.

#### *Piktybiniai ir limfoproliferaciniai sutrikimai*

Vaistiniam preparatui esant rinkoje buvo pastebėti piktybinių navikų, kai kuriais atvejais mirtinų, atvejai NNF blokatoriais, tarp jų infliksimabu, gydytiems vaikams, paaugliams ir jauniems (iki 22 metų amžiaus) suaugusiems (jų gydymas būdavo pradėtas esant 18 metų ir jaunesniems). Maždaug pusė šių atvejų buvo limfomos. Kitais atvejais pasireiškė įvairūs piktybiniai navikai, tarp jų reti piktybiniai navikai, paprastai susiję su imunosupresija. Piktybinių navikų atsiradimo rizikos NNF blokatoriais gydomiems vaikams ir paaugliams negalima atmesti.

Vaistiniam preparatui esant rinkoje buvo pastebėti hepatospleninės T-ląstelių limfomos (HSTLL) atvejai NNF blokuojančiais vaistiniaisiais preparatais, taip pat ir infliksimabu, gydytiems pacientams. Šio reto tipo T-ląstelių limfoma pasižymi labai agresyvia ligos eiga ir dažniausiai baigiasi mirtimi. Beveik visi šie pacientai buvo gydyti azatioprinu ar 6-merkaptopurinu kartu su arba prieš pat gydymą NNF blokatoriumi. Didžioji dalis su infliksimabo vartojimu susijusių atvejų pasireiškė Krono liga ar opiniu kolitu sirgusiems pacientams, dažniausiai paaugliams arba jauniems suaugusiems vyrams. Galima rizika, vartojant azatioprino ar 6-merkaptopurino derinį su infliksimabu, turi būti gerai apsvarstyta. Negalima atmesti hepatospleninės T-ląstelių limfomos atsiradimo galimybės pacientams, gydomiems Remsima (žr. 4.8 skyrių).

## 4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Nurodoma, kad pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, psoriaziniu artritu ir Krono liga, kartu vartojant metotreksatą ir kitus imunomodulatorius, sumažėja antikūnų prieš infliksimabą ir padidėja infliksimabo koncentracija kraujo plazmoje. Tačiau šie rezultatai nėra visai patikimi dėl infliksimabo ir antikūnų prieš infliksimabą nustatymo kraujo serume metodologinių trūkumų.

Manoma, kad kortikosteroidai neturi kliniškai svarbios įtakos infliksimabo farmakokinetikai.

Remsima kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais, kuriais gydomos tokios pačios būklės, kaip ir Remsima, įskaitant anakinrą ir abataceptą, skirti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Rekomenduojama Remsima vartojimo metu gyvųjų vakcinų neskirti. Be to, kūdikių, kurie intrauteriniu laikotarpiu buvo paveikti infliksimabu, gyvomis vakcinomis rekomenduojama neskiepyti bent 6 mėnesius po gimimo (žr. 4.4 skyrių).

Rekomenduojama Remsima vartojimo metu infekcinės kilmės vaistinių medžiagų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

## 4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

### Vaisingo amžiaus moterys

Kad išvengtų nėštumo, vaisingos moterys turi naudoti tinkamą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 6 mėnesius po paskutinės Remsima infuzijos.

### Nėštumas

Išnagrinėjus vidutinį skaičių (maždaug 450) prospektyviai surinktų nėštumų su žinoma baigtimi atvejų, kurių metu buvo vartotas infliksimabas, o iš jų nedaug (maždaug 230) vartojo pirmojo trimestro metu, netikėto infliksimabo poveikio nėštumo baigčiai nenustatyta. Infliksimabas, vartojamas nėštumo laikotarpiu, gali paveikti normalų naujagimio imuninį atsaką, nes jis slopina  $\text{NMF}_\alpha$ . Tiriant toksinį poveikį pelių vystymuisi, joms buvo duodama analogiškų antikūnų, kurie pasirinktinai slopina pelių  $\text{NMF}_\alpha$  funkcinį aktyvumą. Toksinio poveikio patelei, embriotoksinio ir teratogeninio poveikio nepastebėta (žr. 5.3 skyrių).

Turima klinikinė patirtis yra per maža rizikai atmesti, todėl infliksimabo nėštumo laikotarpiu vartoti nerekomenduojama.

Infliksimabas įveikia placentos barjerą ir yra nustatomas kūdikio kraujo serume iki 6 mėnesių po gimimo. Dėl intrauterinės ekspozicijos infliksimabu tokiems kūdikiams infekcijos pavojus gali būti didesnis, įskaitant sunkią išplitusią infekciją, galinčią baigtis mirtimi. Kūdikiams, kurie būdami motinos iščiose patyrė ekspoziciją infliksimabu, gyvųjų vakcinų (pvz., BCG vakcinos) švirkšti nerekomenduojama bent 6 mėnesius po gimimo (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Be to, yra pastebėta agranulocitozės atvejų (žr. 4.8 skyrių).

### Žindymas

Nežinoma, ar infliksimabas išsiskiria į motinos pieną, ar absorbuojama jo prarijus. Žmogaus imunoglobulinai išsiskiria į pieną, todėl moterims negalima žindyti kūdikio bent 6 mėnesius po gydymo Remsima.

### Vaisingumas

Nėra pakankamai ikiklinikinių duomenų, kad būtų galima daryti išvadas apie infliksimabo poveikį vaisingumui ir bendrai reprodukcinėi funkcijai (žr. 5.3 skyrių).

#### 4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Remsima gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pavartojus Remsima, gali pradėti svaigti galva (žr. 4.8 skyrių).

#### 4.8 Nepageidaujamas poveikis

##### Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų metu dažniausiai pastebėta nepageidaujama reakcija į vaistą (NRV), pasireiškusi 25,3 % infliksimabu gydytų pacientų, lyginant su 16,5 % kontrolinės grupės pacientų, buvo viršutinės kvėpavimo trakto dalies infekcija. Sunkiausias su NNF blokatorių vartojimu susijusios NRV, pastebėtos gydant infliksimabu, buvo HBV reaktyvacija, stazinis širdies nepakankamumas (SŠN), sunkios infekcijos (įskaitant sepsį, oportunistines infekcijas ir tuberkuliozę), seruminė liga (vėlyvos padidėjusio jautrumo reakcijos), hematologinės reakcijos, sisteminė raudonoji vilkligė ar į vilkligę panašus sindromas, demielinizuojantys sutrikimai, kepenų, tulžies pūslės ir latakų reiškiniai, limfoma, HSTLL, leukemija, Merkel ląstelių karcinoma, melanoma, vaikų piktybiniai navikai, sarkoidozė/ į sarkoidinę panaši reakcija, žarnų ar perianalinis abscesas (sergantiesiems Krono liga) bei sunkios reakcijos į infuziją (žr. 4.4 skyrių).

##### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

1 lentelėje išvardytos NRV, paremtos klinikinių tyrimų patirtimi, arba apie kurias buvo pranešta po vaisto patekimo į rinką (dalis šių nepageidaujamų reakcijų baigėsi mirtimi). Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemas ir dažnį, naudojant tokias kategorijas: labai dažnos ( $\geq 10$ ); dažnos (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ); nedažnos (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ); retos (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ); labai retos ( $< 1/10\ 000$ ), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

#### 1 lentelė

##### **Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos klinikinių tyrimų metu ir po vaisto patekimo į rinką**

<i>Infekcijos ir infestacijos</i>	
Labai dažnos:	Virusinė infekcija (pvz., gripas, herpes viruso infekcija).
Dažnos:	Bakterinės infekcijos (pvz., sepsis, celiulitas, abscesas).
Nedažnos:	Tuberkuliozė, grybelinės infekcijos (pvz., kandidozė).
Retos:	Meningitas, oportunistinės infekcijos (tokios kaip invazinės grybelinės infekcijos (pneumocistozė, histoplazmozė, aspergiliozė, kokcidiodomikozė, kriptokokozė, blastomikozė), bakterinės infekcijos (atipinių mikobakterijų, listeriozė, salmoneliozė), ir virusinės infekcijos (citomegalo viruso infekcija)), parazitinės infekcijos, hepatito B atsinaujinimas.
Dažnis nežinomas	Vakcinoje esančio sukėlėjo infekcijos pasireiškimas (po intrauterinės ekspozicijos infliksimabu)*.
<i>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)</i>	
Retos:	Limfoma, ne Hodžkino limfoma, Hodžkino liga, leukemija, melanoma, gimdos kaklelio vėžys.
Dažnis nežinomas:	Hepatospleninė T-ląstelių limfoma (pirmiausiai paaugliams ir jauniems suaugusiems pacientams, sergantiems Krono liga ir opiniu kolitu), Merkel'io ląstelių karcinoma.
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	
Dažni:	Neutropenija, leukopenija, anemija, limfadenopatija.
Nedažni:	Trombocitopenija, limfopenija, limfocitozė.
Reti:	Agranulocitozė (įskaitant pasireiškiančią kūdikiams po intrauterinės ekspozicijos infliksimabu), trombinė trombocitopeninė purpura, pancitopenija, hemolizinė anemija, idiopatinė trombocitopeninė purpura.
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	

Dažni:	Kvėpavimo takų alerginės reakcijos.
Nedažni:	Anafilaksinės reakcijos, į vilkligę panašus sindromas, seruminė liga ar į seruminę ligą panaši reakcija.
Reti:	Anafilaksinis šokas, vaskulitas, į sarkoidozę panaši reakcija.
<i>Psichikos sutrikimai</i>	
Dažni:	Depresija, nemiga.
Nedažni:	Amnezija, sujaudinimas, suglumimas, mieguistumas, nervingumas.
Reti:	Apatija
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Labai dažni:	Galvos skausmas.
Dažni:	Galvos sukimasis, svaigulys, hipestezija, parestezija.
Nedažni:	Traukuliai, neuropatija.
Reti:	Skersinis mielitas, centrinės nervų sistemos demielinizuojantys sutrikimai (į išsėtinę sklerozę panaši liga ar regos nervo neuritas), periferiniai demielinizuojantys sutrikimai (pvz., <i>Guillain-Barre</i> sindromas, lėtinė uždegiminė demielinizuojančioji polineuropatija ir daugiažidininė motorinė neuropatija).
<i>Akių sutrikimai</i>	
Dažni:	Konjunktyvitas.
Nedažni:	Keratitas, periorbitalinė edema, miežis.
Reti:	Endoftalmitas.
Dažnis nežinomas:	Praeinantis regėjimo netekimas, pasireiškiantis infuzijos metu arba per 2 valandas po infuzijos.
<i>Širdies sutrikimai</i>	
Dažni:	Tachikardija, palpitacijos.
Nedažni:	Širdies nepakankamumas (pradžia ar pasunkėjimas), aritmija, alpimas, bradikardija.
Reti:	Cianozė, skystis perikardo ertmėje.
Dažnis nežinomas:	Miokardo išemija/miokardo infarktas
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	
Dažni:	Hipotenzija, hipertenzija, dėminės kraujosruvos, karščio pylimas, kraujo priplūdimas į veidą.
Nedažni:	Periferinė išemija, tromboflebitas, hematoma.
Reti:	Kraujotakos sutrikimas, taškinės kraujosruvos, kraujagyslių spazmas.
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	
Labai dažni:	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija, sinusitas.
Dažni:	Apatinių kvėpavimo takų infekcija (pvz., bronchitas, pneumonija), pasunkėjęs kvėpavimas, kraujavimas iš nosies.
Nedažni:	Plaučių edema, bronchų spazmas, pleuritas, pleuros efuzija.
Reti:	Intersticinė plaučių liga (įskaitant greitai progresuojančią intersticinę plaučių ligą, plaučių fibrozę ir pneumonitą)
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Labai dažni:	Pilvo skausmas, pykinimas.
Dažni:	Kraujavimas iš virškinimo trakto, viduriavimas, dispepsija, gastroezofaginis refluksas, vidurių užkietėjimas.
Nedažni:	Žarnos perforacija, žarnos stenozė, divertikulitas, pankreatitas, lūpos uždegimas.
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai</i>	
Dažni:	Kepenų veiklos sutrikimai, padidėjęs kepenų transaminazių aktyvumas.
Nedažni:	Hepatitas, hepatocitų pažeidimas, cholecistitas.
Reti:	Autoimuninis hepatitas, gelta.
Dažnis nežinomas:	Kepenų nepakankamumas.

<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Dažni:	Pirmą kartą pasireiškusį psoriazė ar psoriazės pablogėjimas, įskaitant pustulinę formą (pirmiausiai delnų ir padų), dilgėlinė, išbėrimas, niežulys, hiperhidrozė, sausa oda, grybelinis dermatitas, egzema, alopecija.
Nedažni:	Pūslių, onichomikozė, seborėja, rausvieji spuogai, odos papiloma, hiperkeratozė, nenormali odos pigmentacija.
Reti:	Toksinė epidermio nekrolizė, <i>Stevens-Johnson</i> sindromas, daugiaformė eritema, furunkuliozė.
Dažnis nežinomas:	Dermatomiozito simptomų pablogėjimas.
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Dažni:	Artralgija, mialgija, nugaros skausmas.
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	
Dažni:	Šlapimo takų infekcija.
Nedažni:	Pielonefritas.
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	
Nedažni:	Vaginitas
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Labai dažni:	Dėl infuzijos atsiradusi reakcija, skausmas.
Dažni:	Krūtinės skausmas, nuovargis, karščiavimas, reakcija injekcijos vietoje, šaltkrėtis, edema.
Nedažni:	Sutrikęs gijimas.
Reti:	Granulominis pažeidimas.
<i>Tyrimai</i>	
Nedažni:	Teigiamas autoantikūnų tyrimas.
Reti:	Pakitęs komplemento faktorius.

\* įskaitant galvijų tuberkuliozę (išplitusią BCG infekciją), žr. 4.4 skyrių.

#### Dėl infuzijos atsiradusios nepageidaujamos reakcijos

Klinikiniuose tyimuose su infuzija susijusia reakcija buvo laikomas bet koks nepageidaujamas reiškinys, atsiradęs infuzijos metu arba per 1 valandą po infuzijos. III fazės klinikinių tyrimų metu su infuzija susijusi nepageidaujama reakcija pasireiškė 18 % infliksimabu gydytų pacientų, placebo grupėje – 5 % pacientų. Apibendrinant, reakcija į infuziją pasireiškė dažniau pacientams, kuriems taikyta infliksimabo monoterapija, lyginant su pacientais, vartojusiais infliksimabą kartu su kitais imunomodulatoriais. Maždaug 3 % pacientų nutraukė gydymą dėl reakcijų, susijusių su infuzija, jiems visiems šios reakcijos išnyko gydant ar negydant vaistais. Iš infliksimabu gydytų pacientų, kuriems reakcija į infuziją pasireiškė indukcijos periodu (iki 6-osios savaitės), palaikomojo gydymo metu (nuo 7-osios iki 54-osios savaitės) reakcija į infuziją pasireiškė 27 % pacientų. Iš pacientų, kuriems indukcijos periodu reakcijų į infuziją neatsirado, palaikomojo gydymo metu reakcija į infuziją pasireiškė 9 % pacientų.

Klinikinio tyrimo (ASPIRE) su reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais metu pirmosios 3 infuzijos būdavo sulašinamos per 2 valandas. Pacientams, kuriems sunkių reakcijų į infuziją nepasireiškė, kitos infuzijos galėjo būti sutrumpinamos ne mažiau kaip iki 40 minučių. Šio tyrimo metu šešiasdešimt šešiams procentams pacientų (686 iš 1 040) buvo skiriama mažiausiai viena sutrumpinta iki 90 minučių ar trumpesnė infuzija, o 44 % pacientų (454 iš 1 040) buvo skiriama mažiausiai viena sutrumpinta iki 60 minučių ar trumpesnė infuzija. Infliksimabu gydytiems pacientams, kuriems buvo skiriama bent viena sutrumpinta infuzija, su infuzija susijusių reakcijų pasireiškė 15 % pacientų ir sunkių su infuzija susijusių reakcijų pasireiškė 0,4 % pacientų.

Klinikinio tyrimo (SONIC) su Krono liga sergančiais pacientais metu su infuzija susijusios reakcijos pasireiškė 16,6 % (27 iš 163) pacientų, kuriems taikyta monoterapija infliksimabu, 5 % (9 iš 179) pacientų, gydytų infliksimabo ir azatioprino deriniu, ir 5,6 % (9 iš 161) pacientų, kuriems taikyta

monoterapija azatioprinu. Viena sunki reakcija į infuziją (< 1 %) pasireiškė pacientui, kuriam buvo taikyta monoterapija infliksimabu.

Vaistinių preparatų vartojant jam esant rinkoje, yra pastebėta su Remicade vartojimu susijusių anafilaksinio tipo reakcijų, tokių kaip gerklų ar ryklės edema, sunkus bronchų spazmas ar traukuliai (žr. 4.4 skyrių). Yra gauta pranešimų apie praeinančią regėjimo netekimą, pasireiškiantį infliksimabo infuzijos metu arba per 2 valandas po jos. Be to, yra pastebėta miokardo išemijos, miokardo infarkto ir širdies ritmo sutrikimo reiškiniai (kai kada pasibaigusiu mirtimi), kartais glaudžiai laiko prasme susijusių su infliksimabo infuzija.

#### Infuzijos reakcijos, pasireiškiančios kartojant gydymą infliksimabu

Klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkia psoriaze, buvo sumodeliuotas siekiant įvertinti ilgalaikio palaikomojo gydymo veiksmingumą ir saugumą lyginant su gydymo kartojimu, kai taikomas gydymo infliksimabu pradžios režimas (daugiausiai 4 infuzijos 0, 2-ą, 6-ą ir 14-ą savaites) ligai paūmėjus. Pacientams tuo pat metu kartu nebuvo skirta jokio imunitetą slopinančio gydymo. Pakartotinio gydymo grupėje 4 % (8 iš 219) pacientų pasireiškė sunkios infuzijos reakcijos lyginant su <1 % (1 iš 222) pacientų, kuriems buvo taikomas palaikomasis gydymas. Daugiausiai sunkių infuzijos reakcijų pasireiškė antrosios infuzijos metu 2-ąją savaitę. Laikas tarp paskutinės palaikomosios dozės ir pirmosios pakartotinio gydymo dozės svyravo nuo 35 iki 231 dienos. Pasireiškę simptomai buvo ne vien dusulys, dilgėlinė, veido edema ir hipotenzija, bet ir kiti. Visais atvejais gydymas infliksimabu buvo nutrauktas ir (arba) pradėtas kitas gydymas, kol požymiai ir simptomai visiškai išnyko.

#### Uždelstos padidėjusio jautrumo reakcijos

Klinikinių tyrimų metu uždelstos padidėjusio jautrumo reakcijos buvo nedažnos ir pasireiškė, jei infliksimabas buvo vartotas po mažesnės nei 1 metų pertraukos. Psoriazės tyrimuose uždelstos padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė ankstyvame gydymo etape. Pasireiškė tokie požymiai ir simptomai, kaip mialgija ir (arba) artralgija su karščiavimu ir (arba) bėrimu, kai kuriems pacientams pasireiškė niežulys, veido, rankų ar lūpų edema, rijimo sutrikimas, dilgėlinė, gerklės perštėjimas ir galvos skausmas.

Nėra pakankamai duomenų apie uždelstų padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškimą, jei infliksimabas buvo vartotas po didesnės nei 1 metų pertraukos, tačiau turimi riboti klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad uždelstų padidėjusio jautrumo reakcijų rizika didėja, ilgėjant pertraukai, kai infliksimabas yra nevartojamas (žr. 4.4 skyrių).

Krono liga sergančių pacientų vienerių metų trukmės gydymo kartotinėmis infuzijomis (ACCENT I tyrimo) klinikinio tyrimo duomenimis, į seruminę ligą panašių reakcijų dažnumas - 2,4 %.

#### Imunogeniškumas

Pacientai, kuriems susidarė antikūnų prieš infliksimabą, buvo labiau (maždaug 2-3 kartus) linkę į reakcijas, susijusias su infuzija. Kartu vartojant imunosupresantus, su infuzijomis susijusių reakcijų dažnumas sumažėjo.

Klinikinių tyrimų, vartojant vienkartinę ir kartotines infliksimabo, dozes (nuo 1 iki 20 mg/kg) duomenimis, antikūnų prieš infliksimabą buvo aptikta 14 % pacientų, gydytų bet kuriais imunosupresantais, ir 24 % pacientų, negydytų imunosupresantais. 8 % pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu ir gydytų pagal rekomenduojamą kartotinių dozių schemą su metotreksatu, atsirado antikūnų prieš infliksimabą. Psoriaziniu artritu sergantiems pacientams, gydytiems 5 mg/kg infliksimabo doze kartu su metotreksatu arba be jo, minėtų antikūnų atsirado iš viso 15 % pacientų (antikūnų atsirado 4 % pacientų, gydytų metotreksatu, ir 26 % pacientų, nuo gydymo pradžios negydytų metotreksatu). Krono liga sergantiems pacientams, kuriems buvo paskirtas palaikomasis gydymas, antikūnų prieš infliksimabą susidarė iš viso 3,3 % pacientų, kurie vartojo imunosupresantus, ir 13,3 % pacientų, kurie imunosupresantų nevartojo. Antikūnų atsiradimo dažnis buvo 2-3 kartus didesnis pacientams, kurie gydyti epizodiškai. Dėl metodinių trūkumų neigiamas analizės rezultatas neužtikrino, kad nėra antikūnų prieš infliksimabą. Kai kurie pacientai, kurių antikūnų prieš infliksimabą titras buvo didelis, ne taip efektyviai reagavo į gydymą. Apie 28 % psoriaze sergančių ir

infliksimumu kaip palaikomojo gydymu, be kartu skiriamų imunomoduliatorių, gydytų pacientų, atsirado antikūnų prieš infliksimumą (žr. 4.4 skyrių „Reakcijos į infuziją ir padidėjęs jautrumas“).

#### Infekcijos

Pacientams, gydomiems infliksimumu, buvo stebėta tuberkuliozės, bakterinių infekcinių ligų, įskaitant sepsį ir pneumoniją, invazinių grybelių, virusų ir kitokių oportunistinių infekcijų sukeltų ligų. Kai kurios šių infekcijų baigėsi mirtimi; oportunistinės infekcijos, apie kurias pranešama dažniausiai, o jų sukeliamas mirtinumas > 5 %, yra pneumocistozė, kandidozė, listeriozė ir aspergiliozė (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu infliksimumu gydytų pacientų grupėje 36 % buvo gydyti dėl infekcijos, o placebo grupėje - 25 % tiriamųjų.

Reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų metu sunkių infekcijų, įskaitant pneumoniją, pasireiškė dažniau tarp infliksimumu ir metotreksatu gydomų pacientų, lyginant su vien tik metotreksatu gydomais pacientais, ypač gydytiems 6 mg/kg ar didesnėmis dozėmis (žr. 4.4 skyrių).

Po vaisto registracijos gautų spontaninių pranešimų duomenimis, infekcijos yra dažniausias sunkus nepageidaujamas reiškinys. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi. Beveik 50 % mirčių susijusios su infekcijomis. Yra pranešimų apie tuberkuliozę, kartais pasibaigusią mirtimi, įskaitant miliarinę tuberkuliozę ir ne plaučių tuberkuliozės atvejus (žr. 4.4 skyrių).

#### Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Klinikiniuose tyrimuose su infliksimumu, kurių metu buvo gydyta 5 780 pacientų ir kurie apėmė 5 494 suminius pacientų gyvenimo metus, pasitaikė 5 limfomos ir 26 limfomoms nepriklausančių piktybinių ligų atvejai, lyginant su limfomos atvejų nebuvimu ir 1 limfomoms nepriklausančių piktybinių ligų atveju 1 600 pacientų placebo grupėje per 941 suminius pacientų gyvenimo metus.

Po infliksimumo klinikinių tyrimų buvo ilgalaikis, trukęs iki 5-erių metų, preparato saugumo stebėjimas, apėmęs 6 234 suminius pacientų gyvenimo metus (3 210 pacientų), kurio metu nustatyti 5 limfomos ir 38 limfomoms nepriklausančių piktybinių navikų atvejai.

Be to, piktybinių navikų, įskaitant limfomą, atvejai taip pat buvo pastebėti vaistui jau esant rinkoje (žr. 4.4 skyrių).

Žvalgomajame klinikiniame tyrime, į kurį buvo įtraukti vidutinio sunkumo ar sunkia LOPL sergantys pacientai, teberūkantys ar anksčiau rūkę asmenys, 157 suaugę pacientai buvo gydomi infliksimumo dozėmis, panašiomis į tas, kurios vartojamos reumatoidiniam artritui ar Krono ligai gydyti. Devyniems iš šių pacientų atsirado piktybinių navikų, įskaitant 1 limfomą. Stebėjimo trukmės mediana buvo 0,8 metų (naujų atvejų dažnumas 5,7 % [95 % PI 2,65 % – 10,6 %]). Buvo pranešta apie vieną piktybinį naviką tarp 77 kontrolinės grupės pacientų (stebėjimo trukmės mediana buvo iki 0,8 metų; naujų atvejų dažnumas 1,3 % [95 % CI 0,03 % - 7,0 %]). Didžioji dauguma piktybinių navikų buvo plaučių ar galvos ir kaklo piktybiniai navikai.

Populiacija parentas retrospektyvinis kohortų tyrimas nustatė, kad gimdos kaklelio vėžio dažnis yra didesnis reumatoidiniu artritu sergančioms ir infliksimumu gydomoms moterims, lyginant su biologiniais vaistinėmis preparatais negydytomis pacientėmis ar bendrąja populiacija, įskaitant vyresnes nei 60 metų amžiaus moteris (žr. 4.4 skyrių).

Po vaistinio preparato patekimo į rinką taip pat buvo nustatyta hepatospleninės T-ląstelių limfomos atvejų infliksimumu gydytiems pacientams, kurių didžioji dalis sirgo Krono liga ar opinio kolitu, o dauguma jų buvo paaugliai arba jauni suaugę vyrai (žr. 4.4 skyrių).

#### Širdies nepakankamumas

Atliekant II fazės klinikinius tyrimus, kuriais buvo siekiama įvertinti infliksimumo vartojimą esant staziniam širdies nepakankamumui (SŠN), pastebėtas didesnis infliksimumu gydytų pacientų

mirštamumas nuo pasunkėjusio širdies nepakankamumo, ypač tų, kurie buvo gydyti didesne – 10 mg/kg – doze (t. y. dvigubai didesne nei didžiausia patvirtinta dozė). Šiame tyrime 150 pacientų, kuriems buvo diagnozuotas NYHA III-IV laipsnio SŠN (kairiojo skilvelio išmetimo frakcija ≤ 35 %), gavo 3 infliksimabo infuzijas po 5 mg/kg, 10 mg/kg arba placebo 6 savaičių laikotarpiu. Iki 38 savaitės mirė 9 iš 101 paciento, gydyto infliksimabu (du – 5 mg/kg ir septyni –10 mg/kg), o grupėje, gydytoje placebo, mirė 1 iš 49 pacientų.

Po vaisto registracijos gauta pranešimų, kad infliksimą vartojantiems pacientams sustiprėjo širdies nepakankamumas, nepakankamumą skatinantys veiksniai buvo aiškūs arba ne. Taip pat po vaisto registracijos buvo pranešta apie naujai atsiradusio širdies nepakankamumo atvejus, įskaitant širdies nepakankamumą pacientams, kurie anksčiau nesirgo širdies ir kraujagyslių sistemos liga. Kai kurie šių pacientų buvo jaunesni nei 50 metų amžiaus.

#### Kepenų, tulžies pūslės ir latakų reiškiniai

Klinikinių tyrimų metu infliksimą vartojantiems pacientams buvo stebėtas nedidelis ar vidutinis ALT ir AST padidėjimas, kuris neperėjo į sunkų kepenų pažeidimą. Stebėtas ALT padidėjimas ≥ 5 kartus už aukščiausią normos ribą (ANR) (2 lentelę). Aminotransferazių padidėjimas (dažniau ALT nei AST) buvo stebėtas dažniau tiems pacientams, kurie naudojo infliksimą, nei kontrolinei grupei; abiem atvejais, kai infliksimas buvo vartojamas monoterapijai bei derinyje su kitais imuninę sistemą slopinančiais medikamentais. Daugeliu atvejų aminotransferazių padidėjimas buvo laikinas; tačiau nedidelei grupei pacientų padidėjimas truko ilgiau. Apskritai pacientams ALT ir AST padidėjimas buvo asimptominis, jis sumažėdavo ar išnykdavo tęsiant ar nutraukus gydymą infliksimabu ar modifikavus gretutinį gydymą. Vaistinių preparatų pateikus į rinką, infliksimą vartojantiems pacientams buvo stebėta gelta ir hepatitas, kartais turintis autoimuninio hepatito požymių (žr. 4.4 skyrių).

**2 lentelė**

#### **Klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų su padidėjusiu ALT aktyvumu proporcijos**

Indikacija	Pacientų skaičius <sup>3</sup>		Stebėjimo trukmės mediana (sav.) <sup>4</sup>		≥ 3 x ANR		≥ 5 x ANR	
	Placebas	Infliksimabas	Placebas	Infliksimabas	Placebas	Infliksimabas	Placebas	Infliksimabas
Reumatoidinis artritas <sup>1</sup>	375	1087	58,1	58,3	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Krono liga <sup>2</sup>	324	1034	53,7	54,0	2,2 %	4,9 %	0,0 %	1,5 %
Vaikų Krono liga	n.d.	139	n.d.	53,0	n.d.	4,4 %	n.d.	1,5 %
Opinis kolitas	242	482	30,1	30,8	1,2 %	2,5 %	0,4 %	0,6 %
Vaikų opinis kolitas	n.d.	60	n.d.	49,4	<u>n.d.</u>	6,7 %	<u>n.d.</u>	1,7 %
Ankilozinis spondilitas	76	275	24,1	101,9	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %
Psoriazinis artritas	98	191	18,1	39,1	0,0 %	6,8 %	0,0 %	2,1 %
Paprastoji psoriazė	281	1 175	16,1	50,1	0,4 %	7,7 %	0,0 %	3,4 %

1 Placebo grupės pacientai vartojo metotreksato, o infliksimabo grupės pacientai - infliksimabo ir metotreksato.

2 Placebo grupės pacientai dviejuose III fazės Krono ligos tyrimuose, ACCENT I ir ACCENT II, tyrimo pradžioje vartojo pradinę 5 mg/kg infliksimabo dozę ir palaikomosios fazės metu placebo. Pacientai, kurie palaikomosios fazės metu buvo atsitiktinai atrinkti į placebo grupę ir vėliau perėjo į infliksimabo, ALT analizėje skaičiuojami kaip buvę infliksimabo grupėje. IIIb fazės klinikinio tyrimo (SONIC) su Krono liga sergančiais pacientais metu placebo grupės pacientai kaip veiklių kontrolinį vaistinių preparatų vartojo azatioprino 2,5 mg/kg per parą doze kartu su infliksimą atitinkančio placebo infuzija.

3 Pacientų, kuriems buvo tirtas ALT, skaičius.

4 Skaičiuotas tik gydytų pacientų stebėjimo trukmės mediana.

#### Antinukleariniai antikūnai (ANA) ar antikūnai prieš dvigrandę DNR (anti-dgDNR)

Klinikinių tyrimų metu maždaug pusė infliksimabu gydytų pacientų, kuriems prieš gydymą ANA nebuvo, šių antikūnų atsirado, lyginant su maždaug viena penktąja placebo grupės pacientų. Anti-

dgDNR antikūnų buvo naujai aptikta maždaug 17 % infliksimabu gydytų pacientų ir 0 % placebo gydytų pacientų. Paskutiniosios analizės metu anti-dgDNR antikūnų išliko 57 % pacientų, kuriems šių antikūnų buvo atsiradę gydant infliksimabu. Tačiau pranešimai apie vilkligės ir į vilkligę panašius sindromus išlieka nedažni (žr. 4.4 skyrių).

### Vaikų populiacija

#### Pacientai, sergantys jaunatviniu reumatoidiniu artritu

Klinikinio tyrimo metu 120 pacientų (nuo 4 iki 17 metų amžiaus), sergančių aktyviu jaunatviniu (juveniliniu) reumatoidiniu artritu, vartojo infliksimabą, nežiūrint gydymo metotreksatu. Pacientams buvo skiriamos 3 pradinės 3 mg/kg arba 6 mg/kg infliksimabo dozės (0, 2 ir 6 savaitę arba atitinkamai 14, 16 ir 20 savaitę), o vėliau skirtas palaikomasis gydymas kas 8 savaites, kartu paskyrus metotreksato.

#### *Dėl infuzijos atsiradusios reakcijos*

35 % jaunatviniu (juveniliniu) reumatoidiniu artritu sergančių pacientų, gydytų 3 mg/kg doze, nustatyta su infuzija susijusių reakcijų, lyginant su 17,5 % pacientų, gydytų 6 mg/kg doze. 4 iš 60 pacientų, gydytų 3 mg/kg infliksimabo doze, nustatyta sunkių su infuzija susijusių reakcijų ir 3 pacientams nustatytos galimos anafilaksinės reakcijos (iš kurių 2 buvo tarp pacientų, kuriems nustatyta sunkių su infuzija susijusių reakcijų). 2 iš 57 pacientų, gydytų 6 mg/kg doze, nustatyta sunkių su infuzija susijusių reakcijų, iš kurių vienam nustatyta galima anafilaksinė reakcija (žr. 4.4 skyrių).

#### *Imunogeniškumas*

Antikūnų prieš infliksimabą buvo aptikta 38 % pacientų, gydytų 3 mg/kg doze, lyginant su 12 % pacientų, gydytų 6 mg/kg doze. Antikūnų titrai grupėje, gydytoje 3 mg/kg doze, buvo pastebimai didesni, nei grupėje, gydytoje 6 mg/kg doze.

#### *Infekcijos*

Infekcinių ligų stebėta 68 % (41 iš 60) vaikų, ilgiau nei 52 savaites gydytų 3 mg/kg doze, 65 % (37 iš 57) vaikų, ilgiau nei 38 savaites gydytų 6 mg/kg infliksimabo doze, ir 47 % (28 iš 60) vaikų, ilgiau nei 14 savaičių vartojusių placebo (žr. 4.4 skyrių).

#### Vaikai, sergantys Krono liga

REACH tyrimo (žr. 5.1 skyrių) duomenimis, Krono liga sergantiems vaikams ir paaugliams dažniau nei Krono liga sergantiems suaugusiesiems nustatyta šių nepageidaujamų reiškinių: anemija (10,7 %), kraujas išmatose (9,7 %), leukopenija (8,7 %), veido ir kaklo paraudimas (8,7 %), virusinė infekcija (7,8 %), neutropenija (6,8 %), kaulų lūžiai (6,8 %), bakterinė infekcija (5,8 %) ir kvėpavimo takų alerginės reakcijos (5,8 %). Kitos ypatingos aplinkybės aptiriamos toliau.

#### *Dėl infuzijos atsiradusios reakcijos*

REACH tyrimo duomenimis, 17,5 % atsitiktiniu būdu į grupes suskirstytų pacientų patyrė 1 ar daugiau su infuzija susijusių reakcijų. Sunkių su infuzija susijusių reakcijų nebuvo, o 2 asmenys REACH tyrimo metu patyrė nesunkių anafilaksinių reakcijų.

#### *Imunogeniškumas*

Antikūnų prieš infliksimabą buvo aptikta 3 (2,9 %) vaikams ir paaugliams.

#### *Infekcijos*

REACH tyrime infekcijų nustatyta 56,3 % atsitiktiniu būdu į grupes suskirstytų pacientų, gydytų infliksimabu. Infekcijos buvo dažnesnės tiriamiesiems, kuriems vaistinio preparato buvo infuzuojama kas 8 savaites, palyginti su tais, kuriems vaistinio preparato buvo infuzuojama kas 12 savaičių (atitinkamai 73,6 % ir 38,0 %), o sunkios infekcijos diagnozuotos 3 asmenims, kuriems palaikomojo gydymo metu vaistinio preparato buvo infuzuojama kas 8 savaites, ir 4 asmenims, kuriems vaistinio preparato buvo infuzuojama kas 12 savaičių. Dažniausiai buvo diagnozuojama viršutinių kvėpavimo

takų infekcija ir faringitas, o dažniausiai diagnozuojama sunki infekcija – abscesas. Buvo nustatyti trys pneumonijos (1 sunkus) ir 2 juosiančiosios pūslelinės (abu nesunkūs) atvejai.

#### Vaikai, sergantys opiniu kolitu

Apibendrinant, klinikinio tyrimo su opiniu kolitu sirgusiais vaikais (C0168T72) metu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos iš esmės atitiko pastebėtąsias klinikiniuose tyrimuose su suaugusiais opiniu kolitu sirgusiais pacientais (ACT 1 ir ACT 2). C0168T72 tyrime dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija, faringitas, pilvo skausmas, karščiavimas ir galvos skausmas. Dažniausias nepageidaujamas reiškinys buvo opinio kolito pablogėjimas, kuris buvo dažnesnis pacientams, kuriems vaistinio preparato buvo infuzuojama kas 12 savaičių, lyginant su pacientais, kuriems vaistinio preparato buvo infuzuojama kas 8 savaites.

#### *Dėl infuzijos atsiradusios reakcijos*

Apibendrinant, 8 (13,3 %) iš 60 gydytų pacientų pasireiškė viena ar daugiau dėl infuzijos atsiradusių reakcijų, iš jų 4 iš 22 (18,2 %) infuzavimo kas 8 savaites ir 3 iš 23 (13,0 %) infuzavimo kas 12 savaičių palaikomojo gydymo grupėse. Sunkių infuzijos vietos reakcijų nepastebėta. Visos infuzijos vietos reakcijos buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo.

#### *Imunogeniškumas*

Iki 54-osios savaitės antikūnų prieš infliksimabą buvo aptikta 4 (7,7 %) pacientams.

#### *Infekcijos*

31 (51,7 %) iš 60 klinikiniam tyrimo C0168T72 gydytų pacientų buvo nustatytos infekcijos, o 22 (36,7 %) reikėjo gydyti geriamaisiais ar parenteraliais antimikrobiniais vaistiniais preparatais. Pacientų, kuriems pasireiškė infekcijos, dalis C0168T72 tyrime buvo panaši į klinikiniam tyrimo su Krono liga sirgusiais vaikais (REACH), tačiau didesnė, nei klinikiniuose tyrimuose su opiniu kolitu sirgusiais suaugusiais (ACT 1 ir ACT 2). Bendrasis infekcijų dažnis C0168T72 tyrime buvo 13 iš 22 (59 %) infuzavimo kas 8 savaites palaikomojo gydymo tyrimo grupėje ir 14 iš 23 (60,9 %) infuzavimo kas 12 savaičių palaikomojo gydymo tyrimo grupėje. Viršutinių kvėpavimo takų infekcija (7 iš 60 (12 %)) ir faringitas (5 iš 60 (8 %)) buvo dažniausiai pastebėtos kvėpavimo sistemos infekcijos. Sunkios infekcijos buvo pastebėtos 12 % (7 iš 60) visų gydytų pacientų.

Šiame tyrime dalyvavusių pacientų daugiau buvo nuo 12 iki 17 metų amžiaus grupėje, nei nuo 6 iki 11 metų amžiaus grupėje (45 iš 60 (75,0 %)), lyginant su 15 iš 60 (25,0 %)). Nors ir pacientų skaičius kiekviename pogrupyje buvo per mažas, kad būtų galima prieiti galutinės išvados dėl amžiaus įtakos nepageidaujamiems reiškiniams, tačiau pacientų, kuriems pasireiškė sunkūs nepageidaujami reiškiniai arba kuriems dėl nepageidaujamo poveikio gydymą reikėjo nutraukti, dalis buvo didesnė jaunesniųjų amžiaus grupėje, negu vyresniųjų amžiaus grupėje. Be to, nors ir pacientų, kuriems pasireiškė infekcijos, dalis taip pat buvo didesnė jaunesniųjų amžiaus grupėje, tačiau sunkių infekcijų dalis abiejose amžiaus grupėse buvo panaši. Bendros nepageidaujamų reiškinų ir infuzijos vietos reakcijų proporcijos nuo 6 iki 11 metų ir nuo 12 iki 17 metų amžiaus grupėse buvo panašios.

#### Vartojimo patirtis po vaistinio preparato registracijos

Po vaistinio preparato registracijos spontaniškai pranešta apie vaikams ir paaugliams, vartojantiems infliksimabą, pasireiškusių sunkius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant piktybinius navikus, tarp jų – hepatosplenines T ląstelių limfomas, trumpalaikius kepenų fermentų sutrikimus, į raudonąją vilkligę panašų sindromą ir teigiamas autoantikūnų reakcijas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

#### Papildoma informacija apie specialių grupių pacientus

##### *Senyvi pacientai (65 metų ir vyresni)*

Reumatoidinio artrito klinikinį tyrimą metu gydant infliksimabo ir metotreksato deriniu sunkios infekcijos pasireiškė dažniau 65 metų ir vyresniems pacientams (11,3 %), lyginant su jaunesniais kaip 65 metų pacientais (4,6 %). Gydant vien tik metotreksatu, 65 metų ir vyresnių pacientų grupėje sunkių infekcijų dažnis buvo 5,2 %, o jaunesnių nei 65 metų – 2,7 % (žr. 4.4 skyrių).

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamias reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

#### 4.9 Perdozavimas

Pranešimų apie perdozavimą negauta. Vienkartinė, ne didesnė kaip 20 mg/kg, infliksimabo dozė nesukėlė toksinio poveikio.

### 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

#### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė - imunosupresantai, naviko nekrozės faktoriaus alfa (NNF<sub>α</sub>) inhibitoriai, ATC kodas – L04AB02.

Remsima yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje: <http://www.ema.europa.eu>.

##### Veikimo mechanizmas

Infliksimabas - tai chimeriniai žmogaus ir pelės monokloniniai antikūnai, kurie labai specifiskai jungiasi prie tirpių ir transmembraninių NNF<sub>α</sub> formų, bet nesijungia prie limfotoksino α (NNF<sub>β</sub>).

##### Farmakodinaminis poveikis

Infliksimabas slopina funkcinį NNF<sub>α</sub> aktyvumą daugelyje biologinių tyrimų *in vitro*. Infliksimabas sustabdė transgeninių pelių poliartrito, atsirandančio dėl konstitucinės žmogaus NNF<sub>α</sub> raiškos, vystymąsi, o vartojamas po to, kai ligos simptomai prasidėjo, jis padėjo užgydyti sąnarių erozijas. *In vivo* infliksimabas greitai sudaro stabilius kompleksus su žmogaus NNF<sub>α</sub>. Dėl šio proceso NNF<sub>α</sub> praranda biologinį aktyvumą.

Padidėjusios NNF<sub>α</sub> koncentracijos esti pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu, sąnariuose ir yra susijusios su padidėjusiu ligos aktyvumu. Infliksimabu gydant reumatoidinį artritą sumažėja tiek uždegimo ląstelių infiltracija į uždegimo vietas sąnaryje, tiek molekulių, nuo kurių priklauso ląstelių sulipimas, chemoatrakcija bei audinių irimas, raiška. Po gydymo infliksimabu sumažėja kraujo serumo interleukino 6 (IL-6) bei C reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracija, o reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kuriems sumažėjęs hemoglobino kiekis, hemoglobino koncentracija padidėja, lyginant su pradiniu lygiu. Toliau periferinio kraujo limfocitų kiekis ir jų proliferacinis atsakas į *in vitro* mitogeninę stimuliaciją pastebimai nemažėja, lyginant su negydytų pacientų ląstelėmis. Psoriaze sergantiems pacientams gydymas infliksimabu sumažino epidermio uždegimą ir normalizavo keratinocitų diferenciaciją psoriazės židiniuose. Sergantiems psoriaziniu artritu po trumpalaikio gydymo infliksimabo preparatu sinovijoje ir psoriazės pažeistoje odoje sumažėjo T-ląstelių ir kraujagyslių skaičius.

Histologinis storosios žarnos biopsinės medžiagos tyrimas, lyginant bandinius, paimtus prieš infliksimabo vartojimą ir 4 savaitės po to, parodė, kad žymiai sumažėjo aptinkamo NNF<sub>α</sub>. Infliksimabu gydant Krono liga sergančius pacientus taip pat gerokai sumažėjo kraujo serume esančio uždegimo žymens - C-reaktyviojo baltymo (CRB), kuris dažnai būna padidėjęs. Infliksimabu gydytų pacientų periferinio kraujo bendrasis leukocitų skaičius pakito labai nežymiai, o limfocitų, monocitų ir neutrofilų rodikliai normalėjo. Infliksimabu gydytų pacientų periferinio kraujo vienbranduolių ląstelių (PKVL) proliferacinis atsakas į stimulus nesušilpnėjo, lyginant su negydytais pacientais, o citokinių, kuriuos gamino sužadintos PKVL, kiekis po gydymo infliksimabu iš esmės nepakito. Vienbranduolių *lamina propria* ląstelių, gautų atlikus žarnų gleivinės biopsiją, analizė parodė, kad gydant infliksimabu sumažėjo ląstelių, galinčių ekspresuoti NNF<sub>α</sub> ir γ-interferoną. Papildomi histologiniai tyrimai įrodė, kad gydant infliksimabu sumažėja uždegimo ląstelių infiltracija į pažeistas

žarnos vietas ir uždegimo žymenų šiose vietose. Gydomu infliksimabu pacientų žarnos gleivinės gijimas patvirtintas endoskopiniais tyrimais.

### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

#### Suaugusieji, sergantys reumatoidiniu artritu

Infliksimabo veiksmingumas buvo įvertintas dviejų daugiacentrių atsitiktinių imčių, dvigubai aklu pagrindinių klinikinių tyrimų metu – ATTRACT ir ASPIRE tyrimuose. Abejuose tyrimuose tuo pat metu buvo leidžiama vartoti nuolatinės folio rūgšties druskų dozes, geriamuosius kortikosteroidus ( $\leq 10$  mg per parą) ir (arba) nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Pagrindinės vertinamosios baigtys buvo ligos požymių ir simptomų sumažėjimas vertinant pagal Amerikos reumatologijos kolegijos kriterijus (ARK20 ATTRACT tyrime, orientacinis žymuo ARK-N ASPIRE tyrime), struktūrinių sąnarių pažeidimų prevencija ir fizinės funkcijos pagerėjimas. Buvo laikoma, kad sumažėjo ligos požymių ir simptomų, jei bent 20 % (ARK20) sumažėjo skausmingų ir ištinusių sąnarių skaičius ir pagerėjo būklė pagal 3 iš šių 5 kriterijų: (1) vertintojo bendrą įvertinimą, (2) paciento bendrą įvertinimą, (3) funkcionalumo/neįgalumo matavimą, (4) vizualinę skausmo analogų skalę ir (5) eritrocitų nusėdimo greitį arba C reaktyvųjų baltymą. ARK-N naudojami tie patys kriterijai kaip ARK20, apskaičiuojami pagal ištinusių sąnarių skaičiaus, skausmingų sąnarių skaičiaus pagerėjimo mažiausius procentus ir likusių 5 ARK atsako komponentų medianą. Tiek rankų, tiek kojų sąnarių struktūros pakitimai (erozijos, sąnario ertmės susiaurėjimas) buvo vertinami pagal bendrų balų pokytį nuo pradinio lygio *Van der Heijde* modifikuotoje *Sharp* skalėje (0-440). Sveikatos įvertinimo klausimynas (SĪK; skalė – nuo 0 iki 3) buvo naudojamas siekiant įvertinti vidutinį pacientų fizinės funkcijos pokytį nuo pradinio lygio per laiko vienetą.

ATTRACT tyrimas vertino atsaką 30, 54 ir 102 savaitę tyrimo metu, atliktame placebo kontrolėje su 428 pacientais, sergančiais aktyviu reumatoidiniu artritu, nežiūrint gydymo metotreksatu. Apie 50 % pacientų buvo priskirti III funkciniai klasei. Pacientai gavo placebo, 3 mg/kg ar 10 mg/kg infliksimabo 0, 2 ir 6 savaitę ir vėliau kas 4 ar 8 savaites. Visi pacientai gavo stabilias metotreksato dozes (mediana 15 mg per savaitę) 6 mėnesius iki patenkant į tyrimą ir toliau viso tyrimo metu.

54 savaitės rezultatai (ARK20, bendri balai, *Van der Heijde* – modifikuota *Sharp* skalė ir SĪK) parodyti 3 lentelėje. Stipresnis klinikinis atsakas (ARK50 ir ARK70) buvo pastebėtas visose infliksimabu gydytose grupėse 30 ir 54 savaitę, lyginant su vien metotreksatu gydyta grupe.

Struktūrinių sąnarių pakitimų (erozijos, sąnario ertmės susiaurėjimas) progresavimas sulėtėjo 54 savaitę visose infliksimabu gydytose grupėse (3 lentelė).

Poveikis, pastebėtas 54 savaitę, išliko iki 102 savaitės. Kadangi gydymas buvo nutrauktas daugeliui pacientų, negalima nustatyti poveikio skirtumo tarp grupių, gydytų infliksimabu ir vien tik metotreksatu.

**3 lentelė**  
**Poveikis ARK20, struktūriniams sąnarių pakitimams bei fizinei funkcijai 54 savaitę, ATTRACT tyrimas**

	Kontrolė <sup>a</sup>	Infliksimabas <sup>b</sup>				Iš viso infliksimabo <sup>b</sup>
		3 mg/kg kas 8 sav.	3 mg/kg kas 4 sav.	10 mg/kg kas 8 sav.	10 mg/kg kas 4 sav.	
Pacientai su ARK20 atsaku/ištirti pacientai (%)	15/88 (17 %)	36/86 (42 %)	41/86 (48 %)	51/87 (59 %)	48/81 (59 %)	176/340 (52 %)
Bendri balai <sup>d</sup> ( <i>Van der Heijde</i> – modifikuota <i>Sharp</i> skalė)						
Pokytis nuo pradinio lygio (mediana $\pm$ SN <sup>c</sup> )	7,0 $\pm$ 10,3	1,3 $\pm$ 6,0	1,6 $\pm$ 8,5	0,2 $\pm$ 3,6	-0,7 $\pm$ 3,8	0,6 $\pm$ 5,9
Mediana (interkvartilinis intervalas)	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)
Pacientai, kuriems	13/64	34/71	35/71	37/77	44/66	150/285

	Infliksimabas <sup>b</sup>					
	Kontrolė <sup>a</sup>	3 mg/kg kas 8 sav.	3 mg/kg kas 4 sav.	10 mg/kg kas 8 sav.	10 mg/kg kas 4 sav.	Iš viso infliksimabo <sup>b</sup>
nepastebėta pablogėjimo/ ištirti pacientai (%) <sup>c</sup>	(20 %)	(48 %)	(49 %)	(48 %)	(67 %)	(53 %)
SĮK pokyčiai nuo pradinio lygio per laiko vienetą <sup>e</sup> (vertinti pacientai)	87	86	85	87	81	339
Vidurkis ± SN	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 kontrolė – visi pacientai sirgo aktyviu reumatoidiniu artritu, nors prieš dalyvaudami klinikiniame tyrime 6 mėnesius gavo stabilias metotreksato dozes. Tyrimo metu jie ir toliau gavo stabilias dozes. Kartu buvo leidžiama nuolat vartoti stabilias geriamųjų kortikosteroidų dozes (≤ 10 mg per parą) ir (arba) NVNU bei papildomai folio rūgšties druskos;

b visos infliksimabo dozės skiriamos kartu su metotreksatu ir folio rūgšties druska, kai kuriems – kortikosteroidai ir/ar NVNU;

c p < 0,001 kiekvienoje infliksimabu gydytoje grupėje, lyginant su kontrole;

d didesnės reikšmės rodo didesnę sąnarių pažeidimą;

e SĮK – sveikatos įvertinimo klausimynas; didesnės reikšmės rodo mažesnę neįgalumą.

ASPIRE tyrimo metu buvo nustatytas 1 004 anksčiau metotreksatu negydytų pacientų, sergančių ankstyvu (ligos trukmė ≤ 3 metai, mediana – 0,6 metų) aktyviu reumatoidiniu artritu (sąnarių patinimo ir skausmo reikšmių mediana atitinkamai 19 ir 31), atsakas per 54 savaites. Visi pacientai gavo metotreksato (per 8 savaites optimaliai parinkto iki 20 mg per savaitę) ir arba placebo, arba 3 mg/kg ar 6 mg/kg infliksimabo 0, 2, ir 6 savaitę bei paskui kas 8 savaites. 4 lentelėje parodyti 54 savaitės rezultatai.

Po 54 gydymo savaičių abiejų metotreksato kartu su infliksimabu dozių rezultatai sąlygojo statistiškai reikšmingai didesnę požymių bei simptomų pagerėjimą lyginant su vienu metotreksatu, skaičiuojant pagal pacientų, pasiekusių ARK 20, 50 ir 70 atsakus, santykinę dalį.

ASPIRE tyrimo metu daugiau nei 90 % pacientų buvo atlikti du vertinamieji rentgenologiniai tyrimai. Lyginant su gavusių vien tik metotreksatą pacientų grupe, infliksimabą kartu su metotreksatu gavusiųjų grupėje 30 ir 54 savaitę buvo stebimas struktūrinių pažeidimų progresavimo sumažėjimas.

#### 4 lentelė Poveikis ARKn, struktūriniams sąnarių pakitimams ir fizinei funkcijai 54 savaitę, ASPIRE tyrimas

	Placebas su metotreksatu	Infliksimabas su metotreksatu		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Kombinuoti
Atsitiktinai atrinktų asmenų skaičius	282	359	363	722
ARK procentinis pagerėjimas				
Mediana ± SN <sup>a</sup>	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Bendro <i>van der Heijde</i> modifikuoto <i>Sharp</i> balo pokytis nuo pradinio lygio <sup>b</sup>				
Mediana ± SN <sup>a</sup>	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Mediana	0,43	0,00	0,00	0,00
SĮK pokyčių mediana nuo pradinio lygio per laikotarpį nuo 30 iki 54 savaitės <sup>c</sup>				
Vidurkis ± SN <sup>d</sup>	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

a p < 0,001, kiekvienai infliksimabu gydytai grupei, lyginant su kontrole;

b didesnės reikšmės rodo sunkesnę sąnarių pažeidimą;

c SĮK – sveikatos įvertinimo klausimynas; didesnės reikšmės atspindi mažesnę negalią;

d p = 0,030 ir < 0,001 3 mg/kg ir 6 mg/kg gydymo grupėms imtinai, lyginant su placebo ir metotreksato deriniu.

Duomenys apie dozės titravimą sergantiems reumatoidiniu artritu gauti ATTRACT, ASPIRE ir START klinikinių tyrimų metu. START yra atsitiktinių imčių, daugiacentris, dvigubai koduotas, 3 tyrimo krypčių, paralelinių grupių vaisto saugumo tyrimas. Vienoje tyrimo kryptyje (2 grupė,

n = 329) pacientams, kuriems gydymasis poveikis nepakankamas, buvo leista titruoti, t.y. padidinti po 1,5 mg/kg nuo 3 iki 9 mg/kg, dozę. Daugumai pacientų (67 %) dozės titruoti nereikėjo. 80 % pacientų, kuriems dozė buvo titruojama, buvo pasiektas gydymasis poveikis, iš jų daugumai (64 %) užteko vieno, 1,5 mg/kg, dozės padidinimo.

#### Suaugusieji, sergantys Krono liga

##### *Vidutinio sunkumo ar sunkios aktyvios Krono ligos indukcinis gydymas*

Gydymo vienkartinė infliksimabo dozė veiksmingumas buvo įvertintas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas placebo kontroliuojamu veiksmingumo priklausomybės nuo dozės tyrimu, ištyrus 108 pacientus, sergančius aktyvia Krono liga (Krono ligos aktyvumo indeksas KLAI  $\geq 220 \leq 400$ ). Iš šių 108 pacientų 27 buvo gydyti rekomenduojama 5 mg/kg infliksimabo dozė. Visiems šiems pacientams anksčiau skirtais įprastais gydymo būdais nebuvo pasiekta reikiamo efekto. Kartu su tiriamuoju vaistu pacientams buvo leista tęsti gydymą stabiliomis įprastų vaistų dozėmis ir 92 % pacientų tęsė šį gydymą.

Pagrindinė šio tyrimo vertinamoji baigtis buvo santykinė dalis pacientų, kuriems pasireiškė kliniškas atsakas, apibrėžiamas kaip 4 savaitę KLAI sumažėjimas  $\geq 70$  taškų lyginant su pradiniu lygiu, nepadidinus vaistinių preparatų vartojimo bei neatlikus chirurginės operacijos dėl Krono ligos. Pacientai, kuriems buvo pasiektas efektas 4 savaitę, buvo stebimi iki 12 savaitės. Antrinės šio tyrimo vertinamosios baigtys buvo 4 savaitę klinikinę remisiją pasiekusių santykinė dalis (KLAI  $< 150$ ) bei kliniškas atsakas laiko atžvilgiu.

4-ąją savaitę paskyrus vienkartinę dozę 22 iš 27 (81 %) infliksimabu gydytų pacientų, vartojusių 5 mg/kg dozę, buvo pasiektas kliniškas atsakas palyginus su 4 iš 25 (16 %) pacientų, kuriems skirta placebo ( $p < 0,001$ ). Tą pačią 4-ąją savaitę 13 iš 27 (48 %) infliksimabu gydytų pacientų buvo pasiekta klinikinė remisija (KLAI  $< 150$ ), lyginant su 1 iš 25 (4 %) pacientų, kuriems skirta placebo. Atsakas pastebėtas per 2 savaites, o maksimalus atsakas pasiektas 4 savaitę. Paskutinį kartą stebinti pacientus 12 savaitę, 13 iš 27 (48 %) infliksimabu gydytų pacientų efektas dar tęsėsi.

##### *Suaugusiųjų vidutinio sunkumo ar sunkios aktyvios Krono ligos palaikomoji gydymas*

Pakartotinių infliksimabo infuzijų veiksmingumas buvo tirtas vienerių metų kliniško tyrimo (ACCENT I) metu.

Iš viso 573 vidutine ar sunkia aktyvios Krono ligos (KLAI  $\geq 220 \leq 400$ ) forma sergantiems pacientams nulinę savaitę buvo skirta vienkartinė 5 mg/kg infuzija. 178 iš 580 atrinktų pacientų (30,7 %) sirgo sunkia ligos forma (KLAI balas  $> 300$  ir kartu vartojo kortikosteroidų ir (arba) imunosupresantų) ir atitiko populiaciją, nurodytą indikacijoje (žr. 4.1 skyrių). 2-ąją savaitę, įvertinus klinikinį atsaką, visi pacientai buvo atsitiktiniu būdu paskirti į vieną iš 3 gydymo grupių: placebo palaikomojo gydymo grupę, 5 mg/kg palaikomojo gydymo grupę ir 10 mg/kg palaikomojo gydymo grupę. Visoms 3 grupėms kartotinės infuzijos buvo atliekamos 2-ąją, 6-ąją ir paskui kas 8 savaites.

335 (58 %) iš 573 atsitiktiniu būdu suskirstytų pacientų kliniškas atsakas pasiektas 2-ąją gydymo savaitę. Šie pacientai buvo priskirti pacientų, kuriems 2-ąją savaitę pasireiškė atsakas, grupei ir įtraukti į pirminę analizę (žr. 5 lentelę). Iš pacientų, kuriems 2-ąją savaitę atsakas nepasireiškė, 32 % (26 iš 81) placebo grupėje ir 42 % (68 iš 163) infliksimabo grupėje klinikinį atsaką pasiekė 6-ąją gydymo savaitę. Vėliau pacientų, kuriems pasireiškė vėlyvas atsakas, skaičiaus skirtumo tarp grupių nebuvo.

Pagrindinės gretutinės vertinamosios baigtys buvo 30-ąją savaitę klinikinę remisiją (KLAI  $< 150$ ) pasiekusių pacientų santykinė dalis ir laikas iki atsako praradimo per 54 savaites. Po 6-osios savaitės leista palaipsniui mažinti kortikosteroidų vartojimą.

**5 lentelė**  
**Poveikis atsako atsiradimui ir remisijos trukmei, ACCENT I duomenys (pacientai, kuriems 2-ąją savaitę pasireiškė atsakas)**

	ACCENT I (pacientai, kuriems 2-ąją savaitę pasireiškė atsakas)		
	Pacientų %		
	Palaikomasis gydymas placebo (n = 110)	Palaikomasis gydymas infliksimabu 5 mg/kg (n = 113) (p reikšmė)	Palaikomasis gydymas infliksimabu 10 mg/kg (n = 112) (p reikšmė)
Laiko iki atsako praradimo mediana vertintaiki 54-osios savaitės	19 savaičių	38 savaitės (0,002)	>54 savaitės (<0,001)
<b>30-oji savaitė</b>			
Klinikinis atsakas <sup>P<sup>aP</sup></sup>	27,3	51,3 (<0,001)	59,1 (<0,001)
Klinikinė remisija	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (<0,001)
Remisija, nutraukus steroidų vartojimą	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
<b>54-oji savaitė</b>			
Klinikinis atsakas <sup>P<sup>aP</sup></sup>	15,5	38,1 (<0,001)	47,7 (<0,001)
Klinikinė remisija	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (<0,001)
Ilgalaikė remisija be steroidų vartojimo <sup>P</sup>	5,7 (3 iš 53)	17,9 (10 iš 56) (0,075)	28,6 (16 iš 56) (0,002)

a esant KLAI  $\geq 25$  % ir  $\geq 70$  balų sumažėjimui.

b 30-ąją ir 54-ąją savaitę KLAI  $< 150$  ir pacientai, prieš pradėdami tyrimą vartoję kortikosteroidų, turi būti nevartoję kortikosteroidų 3 mėnesius iki 54-osios savaitės.

Nuo 14-osios savaitės pacientams, kuriems atsakas į gydymą buvo, bet vėliau klinikinis poveikis išnyko, leista pereiti į grupę, kurioje skiriama 5 mg/kg daugiau infliksimabo nei grupėje, į kurią buvo atsitiktiniu būdu atrinkti pradžioje. Aštuoniasdešimt devyniems procentams (50 iš 56) pacientų, praradusių klinikinį atsaką po 14-osios savaitės taikant palaikomąjį gydymą 5 mg/kg infliksimabo, paskyrus 10 mg/kg infliksimabo atsakas į gydymą atsinaujino.

30-ąją ir 54-ąją savaitę, lyginant palaikomojo gydymo infliksimabu grupes su palaikomojo gydymo placebo grupe, nustatytas gyvenimo kokybės matų pagerėjimas, su liga siejamų hospitalizacijų ir kortikosteroidų vartojimo sumažėjimas.

Infliksimabas vienas arba kartu su azatioprinu buvo įvertintas atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, palyginamojo su veikliu vaistiniu preparatu klinikinio tyrimo (SONIC) metu su 508 suaugusiais pacientais, sirgusiais (ligos trukmės mediana – 2,3 metų) vidutinio sunkumo arba sunkia Krono liga (KLAI  $\geq 220$  ir  $\leq 450$ ), kuriems nebuvo taikyta biologinė terapija ir imunosupresantai. Prieš pradėdami tyrimą 27,4 % pacientų vartojo sisteminius kortikosteroidus, 14,2 % pacientų vartojo budesonidą, o 54,3 % pacientų vartojo 5-ASA preparatus. Pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirta arba monoterapija azatioprinu, arba monoterapija infliksimabu, arba gydymas infliksimabo ir azatioprino deriniu. Infliksimabas 5 mg/kg dozėmis buvo skiriamas 0, 2, 6-ąją savaitėmis ir po to kas 8 savaites. azatioprinas buvo skiriamas 2,5 mg/kg per parą dozėmis.

Tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis buvo klinikinė remisija be kortikosteroidų vartojimo 26-ąją savaitę. Klinikinė remisija be kortikosteroidų vartojimo buvo nustatoma tiems pacientams, kurie pasiekė klinikinę remisiją (KLAI  $< 150$ ) ir mažiausiai 3 savaites nevartoję geriamųjų sisteminių kortikosteroidų (prednizono ar jo atitiktens) arba budesonido didesnėmis kaip 6 mg per parą dozėmis.

Tyrimo rezultatai pateikti 6 lentelėje. Pacientų, kuriems 26-ąją savaitę vyko gleivinės gijimas, dalis vartojusiųjų infliksimabo ir azatioprino derinį grupėje (43,9 %;  $p < 0,001$ ) ir infliksimabo monoterapijos grupėse (30,1 %;  $p = 0,023$ ) buvo reikšmingai didesnė, lyginant su AZA monoterapijos grupe (16,5 %).

**6 lentelė**  
**Pacientų, kurie 26-ąją savaitę buvo pasiekę klinikinę remisiją be kortikosteroidų vartojimo, procentinė dalis (tyrimas SONIC)**

	Monoterapija azatioprinu	Monoterapija infliksimabu	Gydymas infliksimabo ir azatioprino deriniu
<b>26-oji savaitė</b>			
Visi atsitiktinių imčių pacientai	30,0 % (51 iš 170)	44,4 % (75 iš 169) ( $p = 0,006$ )*	56,8 % (96 iš 169) ( $p < 0,001$ )*

\* P-vertės pateiktos kiekvieną infliksimabo gydymo grupę lyginant su monoterapija azatioprinu.

Klinikinės remisijos be kortikosteroidų vartojimo pasiekimo tendencijos buvo panašios ir 50-ąją savaitę. Be to, gydytiems infliksimabu buvo stebėta pagerėjusi gyvenimo kokybė, matuojant *IBDQ* metodu.

*Aktyvios Krono ligos, kai susidaro fistulių, indukcinis gydymas*

Infliksimabo vartojimo veiksmingumas buvo įvertintas atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebo kontroliuojamu tyrimu, kuriame dalyvavo 94 pacientai su fistulėmis, atsiradusiomis dėl Krono ligos ne vėliau kaip prieš 3 mėnesius. Trisdešimt vienas iš šių pacientų buvo gydytas infliksimabu 5 mg/kg. Apie 93 % šių pacientų anksčiau buvo gydyti antibiotikais ar imunosupresiniais vaistais.

Kartu su tiriamuoju vaistu pacientams buvo leista tęsti gydymą stabiliais įprastų vaistų dozėmis, ir 83 % pacientų bent vienas iš gydymų buvo tęsiamas. Pacientams buvo skirtos trys placebo arba infliksimabo dozės 0, 2-ą ir 6-tą savaitę. Pacientai stebėti iki 26 savaičių. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo santykinė dalis pacientų, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas, apibrėžtas kaip fistulių, drenuojančių švelniai paspaudus, skaičiaus sumažėjimas  $\geq 50$  % lyginant su pradiniu skaičiumi, nustatytas bent dviejų apsilankymų iš eilės (su 4 savaičių pertrauka) metu, nepadidinus vaistinių preparatų vartojimo bei neatlikus chirurginės operacijos Krono ligai gydyti.

68 % (21 iš 31) 5 mg/kg infliksimabo dozėmis gydytų pacientų pasiektas klinikinis atsakas, lyginant su 26 % (8 iš 31) pacientų, kuriems skirta placebo ( $p = 0,002$ ). Laiko iki poveikio pradžios mediana infliksimabu gydytų pacientų grupėje buvo 2 savaitės. Vidutinė pasiekto atsako trukmė – 12 savaičių. Be to, visos fistulės užsidarė 55 % infliksimabu gydytų pacientų, lyginant su 13 % pacientų, kuriems skirta placebo ( $p = 0,001$ ).

*Aktyvios Krono ligos, kai susidaro fistulių, palaikomasis gydymas*

Kartotinių infliksimabo infuzijų veiksmingumas buvo tirtas pacientams, sergantiems Krono liga, kai susidaro fistulių, vienerių metų trukmės klinikiniam tyrimo (ACCENT II). Iš viso 306 pacientai gavo 3 infliksimabo dozes po 5 mg/kg 0, 2 ir 6 savaitėmis. Iki šio tyrimo 87 % pacientų turėjo perianalinių fistulių, 14 % – abdominalinių ir 9 % – rektovaginalinių. KLAI mediana buvo 180. 14-ąją gydymo savaitę, įvertinus klinikinį atsaką, 282 pacientai buvo atsitiktiniu būdu paskirti vartoti placebo arba 5 mg/kg infliksimabą kas 8 savaites, iki 46 savaitės imtinai.

Tiriant pacientus, kuriems 14-ąją savaitę pasireiškė atsakas (195 iš 282), buvo analizuojamas laikas nuo atsitiktinio paskyrimo į grupę iki atsako praradimo (žr. 7 lentelę). Po 6-osios savaitės leista palaipsniui mažinti kortikosteroidų vartojimą.

**7 lentelė**  
**Poveikis atsako rodikliams, ACCENT II duomenys (pacientai, kuriems 14-ąją savaitę pasireiškė atsakas)**

	ACCENT II (pacientai, kuriems 14-ąją savaitę pasireiškė atsakas)		
	Palaikomasis gydymas placebo (n = 99)	Palaikomasis gydymas infliksimabu (5 mg/kg) (n = 96)	p-reiškė
Laiko iki atsako praradimo mediana vertinta iki 54-osios savaitės imtinai	14 savaitių	> 40 savaitių	< 0,001
<b>54-oji savaitė</b>			
Poveikis fistulėms (%) <sup>a</sup>	23,5	46,2	0,001
Visiškas fistulių išnykimas (%) <sup>b</sup>	19,4	36,3	0,009

a  $\geq 50\%$  drenuojančių fistulių sumažėjimas, lyginant su buvusių pradžioje, per  $\geq 4$  savaitių laikotarpį.

b Visiškas drenuojančių fistulių nebuvimas.

Nuo 22-osios savaitės pacientai, kuriems atsakas į gydymą buvo, bet vėliau išnyko, galėjo būti pervedami aktyvaus atnaujinto gydymo taikymui, kas 8 savaites paskiriant 5 mg/kg daugiau infliksimabo nei buvo atsitiktiniu būdu paskirta tyrimo pradžioje. 57 % (12 iš 22) pacientų, dėl poveikio fistulėms praradimo po 22-osios savaitės perėjusių iš 5 mg/kg infliksimabo grupės, atsakė į atnaujintą gydymą 10 mg/kg infliksimabu.

Vertinant santykį tarp pacientų, gydytų placebo ir infliksimabu, kuriems iki 54-osios savaitės nustatytas ilgalaikis visų fistulių užsidarymas ir tokie simptomai, kaip proktalgija, abscesas ir šlapimo takų infekcija arba naujai atsiradusių fistulių atsiradimas gydymo metu, žymaus skirtumo tarp šių grupių nepastebėta.

Taikant palaikomąjį gydymą infliksimabu kas 8 savaites reikšmingai sumažėjo su liga siejamų hospitalizacijų ir chirurginių intervencijų, lyginant su placebo grupe. Dar daugiau – buvo stebėtas sumažėjęs kortikosteroidų vartojimas ir pagerėjusi gyvenimo kokybė.

#### Suaugusieji, sergantys opiniu kolitu

Infliksimabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas dviejuose (ACT 1 ir ACT 2) atsitiktinių imčių, dvigubai akluose, placebo kontroliuotuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo suaugę pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu opiniu kolitu (*Mayo* balų nuo 6 iki 12; endoskopijos balų  $\geq 2$ ) ir nepakankamai reagavę į įprastinę terapiją [geriamuosius kortikosteroidus, aminosalicilatus ir (arba) imunomodulatorius (6-merkaptopuriną, azatiopriną)]. Buvo leista kartu vartoti vienodas geriamųjų aminosalicilatų, kortikosteroidų ir (arba) imunomoduliatorių dozes. Tyrimuose atsitiktiniu būdu buvo parenkami pacientai, kurie gaudavo placebo, 5 mg/kg infliksimabo arba 10 mg/kg infliksimabo 0, 2, 6, 14 ir 22 savaitę, ACT 1 tyrime taip pat 30, 38 ir 46 savaitę. Kortikosteroidų dozė buvo leidžiama mažinti po 8 savaitės.

**8 lentelė**  
**Poveikis klinikiniam atsakui, klinicinei remisijai ir gleivinės gijimui 8 ir 30 savaitę. Jungtiniai ACT 1 ir ACT 2 duomenys**

	Placebas	Infliksimabo		Jungtinė
		5 mg/kg	10 mg/kg	
Atsitiktinai atrinktų asmenų skaičius	244	242	242	484
<b>Asmenų, kuriems nustatytas klinikinis atsakas arba ilgalaikis klinikinis atsakas, procentas</b>				
Klinikinis atsakas 8 savaitę <sup>a</sup>	33,2 %	66,9 %	65,3 %	66,1 %
Klinikinis atsakas 30 savaitę <sup>a</sup>	27,9 %	49,6 %	55,4 %	52,5 %
Ilgalaikis atsakas (klinikinis atsakas ir 8, ir 30 savaitę) <sup>a</sup>	19,3 %	45,0 %	49,6 %	47,3 %
<b>Asmenų, kuriems nustatyta klinikinė remisija arba ilgalaikė remisija, procentas</b>				

Klinikinė remisija 8 savaitę <sup>a</sup>	10,2 %	36,4 %	29,8 %	33,1 %
Klinikinė remisija 30 savaitę <sup>a</sup>	13,1 %	29,8 %	36,4 %	33,1 %
Ilgalaikė remisija (remisija ir 8, ir 30 savaitę) <sup>a</sup>	5,3 %	19,0 %	24,4 %	21,7 %
<b>Asmenų, kuriems nustatytas gleivinės gijimas, procentas</b>				
Gleivinės gijimas 8 savaitę <sup>a</sup>	32,4 %	61,2 %	60,3 %	60,7 %
Gleivinės gijimas 30 savaitę <sup>a</sup>	27,5 %	48,3 %	52,9 %	50,6 %

a p < 0,001, kiekvienai infliksimabu gydytai grupei, lyginant su placebo grupe.

Infliksimabo veiksmingumas 54 savaites buvo ištirtas ACT 1 tyrimo metu.

54 savaitę jungtinėje gydymo infliksimabu grupėje 44,9 % pacientų nustatytas klinikinis atsakas, o placebo grupėje – 19,8 % (p<0,001). 54 savaitę klinikinė remisija ir gleivinės gijimas nustatytas didesnei daliai pacientų jungtinėje gydymo infliksimabu grupėje, nei placebo (atitinkamai 34,6 %, lyginant su 16,5 % (p<0,001) ir 46,1 %, lyginant su 18,2 % (p<0,001). 54 savaitę pacientų dalis, kuriems nustatytas ilgalaikis atsakas ir ilgalaikė remisija, jungtinėje gydymo infliksimabu grupėje buvo didesnė nei placebo (atitinkamai 37,9 %, lyginant su 14,0 % (p<0,001) ir 20,2 %, lyginant su 6,6 % (p<0,001)).

Didesnė dalis pacientų jungtinėje gydymo infliksimabu grupėje galėjo nutraukti kortikosteroidų vartojimą, išsaugant klinikinę remisiją, nei placebo grupėje: 30 savaitę (22,3 %, palyginti su 7,2 %; p < 0,001; bendri ACT 1 ir ACT 2 duomenys) ir 54 savaitę (21,0 %, palyginti su 8,9 %; p = 0,022; ACT 1 duomenys).

Išanalizavus nuo tyrimų pradžios iki 54-osios savaitės gautus bendrus ACT 1 ir ACT 2 tyrimų bei jų tęstinių tyrimų duomenis, nustatyta, kad infliksimabu gydomiems pacientams sumažėjo hospitalizacijos ir chirurginių procedūrų dėl opinio kolito dažnis. Tiriamųjų, gydytų 5 mg/kg ir 10 mg/kg infliksimabo dozėmis, grupėse hospitalizacijos dėl opinio kolito skaičius buvo reikšmingai mažesnis negu placebo grupėje (vidutinis hospitalizacijos atvejų skaičius per 100 suminių tiriamųjų metų buvo atitinkamai 21 ir 19, palyginti su 40 placebo grupėje; p = 0,019 ir p = 0,007). 5 mg/kg ar 10 mg/kg infliksimabo dozėmis gydytų pacientų grupėse chirurginių procedūrų dėl opinio kolito skaičius taip pat buvo mažesnis nei placebo grupėje (vidutinis chirurginių procedūrų atvejų skaičius per 100 suminių tiriamųjų metų buvo atitinkamai 22 ir 19, palyginti su 34; p = 0,145 ir p = 0,022).

Bendri duomenys apie pacientų, kuriems bet kada 54 savaitių laikotarpiu po pirmosios tiriamojo preparato infuzijos buvo atlikta kolektomija, santykinę dalį gauti tyrimų ACT 1 ir ACT 2 bei jų tęstinių tyrimų metu. Tiriamiesiems, gydytiems 5 mg/kg kūno svorio infliksimabo doze (28 iš 242 arba 11,6 %; statistiškai nereikšminga) arba 10 mg/kg kūno svorio infliksimabo doze (18 iš 242 arba 7,4 %; p = 0,011), kolektomijos dažnis buvo mažesnis negu vartojusiems placebo (36 iš 244 arba 14,8 %).

Mažesnis kolektomijos dažnis buvo nustatytas ir kitu atsitiktinių imčių dvigubai aklu tyrimu (C0168Y06), kuriame dalyvavo hospitalizuoti vidutinio sunkumo arba sunkiu opinio kolito sergantys pacientai (n = 45), kurie nereagavo į gydymą į veną vartojamais kortikosteroidais ir kuriems dėl to buvo padidėjusi kolektomijos rizika. Pacientams, kuriems buvo infuzuota viena 5 mg/kg kūno svorio infliksimabo dozė, 3 mėnesių laikotarpiu po infuzijos kolektomijos dažnis buvo reikšmingai mažesnis negu pacientams, kuriems buvo infuzuota placebo (29,2 %, palyginti su 66,7 %; p = 0,017).

ACT 1 ir ACT 2 tyrimų metu infliksimabas pagerino gyvenimo kokybę ir tai patvirtina statistiškai reikšmingas abiejų specifinių ligos įvertinimų – IBDQ ir apklausos bendra 36 punktų trumpąja forma SF-36 – duomenų pagerėjimas.

#### Suaugusieji, sergantys ankilozinio spondilitu

Infliksimabo veiksmingumas ir saugumas vertinti dviejų daugiacentrių dvigubai aklų metodu atliktų placebo kontroliuotų tyrimų, kuriuose dalyvavo aktyviu ankilozinio spondilitu (*Bath* ankilozinio

spondilito aktyvumo indekso (angl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI]*) įvertinimas  $\geq 4$  ir nugaros skausmo įvertinimas  $\geq 4$ , kai skalė nuo 1 iki 10) sirgę pacientai, metu.

Pirmojo tyrimo (P01522) (3 mėnesius trukusios pirmosios šio tyrimo fazės metu taikytas dvigubai aklas metodas) metu 70 pacientų 0, 2 ir 6 savaitę vartojo 5 mg/kg kūno svorio infliksimabo dozę arba placebo (kiekvienoje grupėje buvo 35 pacientai). 12-ąją savaitę placebo vartoję pacientai pradėjo vartoti 5 mg/kg kūno svorio infliksimabo dozę kas 6 savaites iki 54 savaitės. Po pirmųjų tyrimo metų tyrimas buvo pratęstas: 53 pacientai toliau vartojo preparatą iki 102-osios savaitės (tyrimo pratęsimo metu aklas metodas nebebuvo taikomas).

Antrojo klinikinio tyrimo (ASSERT) metu 279 pacientai atsitiktinai atrinkus 0, 2 ir 6 savaitę bei kas 6 savaites iki 24-osios savaitės vartojo arba placebo (1 grupė,  $n = 78$ ), arba 5 mg/kg kūno svorio infliksimabo dozę (2 grupė,  $n = 201$ ). Po to visi pacientai toliau vartojo infliksimabo (kas 6 savaites iki 96 savaitės). 1 grupės pacientai vartojo 5 mg/kg kūno svorio infliksimabo dozę. 2 grupės pacientai, kurių BASDAI įvertinimas buvo  $\geq 3$  dviejų apsilankymų iš eilės metu, nuo 36 savaitės vartojo 7,5 mg/kg kūno svorio infliksimabo dozę kas 6 savaites iki 96-osios savaitės.

ASSERT tyrimo metu požymių ir simptomų pagerėjimas anksčiausiai pastebėtas 2-ąją savaitę. 24-ąją savaitę į gydymą reagavo (vertinant pagal ASAS 20) 15 iš 78 (19 %) placebo vartojusių pacientų ir 123 iš 201 (61 %) 5 mg/kg kūno svorio infliksimabo dozę vartojusio paciento ( $p < 0,001$ ). 95 antrosios grupės pacientai toliau kas 6 savaites vartojo 5 mg/kg kūno svorio dozę. 102-ąją savaitę infliksimabu toliau buvo gydoma 80 pacientų, 71 (89 %) iš jų į gydymą reagavo (vertinant pagal ASAS 20).

P01522 tyrimo metu požymių ir simptomų pagerėjimas anksčiausiai pastebėtas taip pat 2-ąją savaitę. 12-ąją savaitę į gydymą reagavo (vertinant pagal BASDAI 50) 3 iš 35 (9 %) placebo vartojusių pacientų ir 20 iš 35 (57 %) 5 mg/kg kūno svorio infliksimabo dozę vartojusių pacientų ( $p < 0,01$ ). 53 pacientai toliau kas 6 savaites vartojo 5 mg/kg kūno svorio dozę. 102-ąją savaitę infliksimabu toliau buvo gydomi 49 pacientai, 30 (61 %) iš jų į gydymą reagavo (vertinant pagal BASDAI 50).

Abiejų tyrimų metu reikšmingai pagerėjo fizinės funkcija ir gyvenimo kokybė, matuojant pagal BASFI klausimyną, bei SF-36 klausimyno fizinės būklės dalies vertinimas.

#### Suaugusieji, sergantys psoriaziniu artritu

Infliksimabo vartojimo veiksmingumas ir saugumas gydant aktyviu psoriaziniu artritu sergančius pacientus buvo tirtas atliekant du dvigubai aklus, placebo kontroliuojamus, daugiacentrius tyrimus.

Pirmojo klinikinio tyrimo (IMPACT) metu buvo tiriamas infliksimabo vartojimo veiksmingumas ir saugumas 104 pacientams, sergantiems aktyviu, daugelį sąnarių pažeidžiančiu psoriaziniu artritu. Per 16 savaičių dvigubai koduoto gydymo laikotarpį pacientai (po 52 pacientus kiekvienoje grupėje) gaudavo arba 5 mg/kg infliksimabo, arba placebo 0, 2, 6, ir 14 savaitę. Pradedant 16 savaitę, placebo gavę pacientai pradėti gydyti infliksimabu, ir visi pacientai toliau gaudavo po 5 mg/kg infliksimabo kas 8 savaites iki 46 savaitės. Po pirmų tyrimo metų 78 pacientams pratęstė dalyvavimą tyrime, kuris buvo atviras ir tęsėsi iki 98 savaičių.

Antrojo klinikinio tyrimo (IMPACT 2) metu buvo tiriamas infliksimabo vartojimo veiksmingumas ir saugumas 200 pacientų, sergančių aktyviu psoriaziniu artritu ( $\geq 5$  patinusių sąnarių ir  $\geq 5$  skaudamų sąnarių). Keturiasdešimt šešioms procentams pacientų tęstas gydymas pastoviomis metotreksato dozėmis ( $\leq 25$  mg per savaitę). 24 savaičių dvigubai koduotos fazės metu 0, 2, 6, 14 ir 22 savaitę pacientams (100 pacientų kiekvienoje grupėje) skirta 5 mg/kg infliksimabo arba placebo. 16 savaitę 47 placebo gavę pacientai, kuriems pagerėjimas palyginti su būkle prieš gydymą stebėtas  $< 10$  % (vertinant abu kriterijus: sąnarių patinimą ir skausmingumą), buvo perkelti į indukcijos infliksimabu grupę („ankstyvas išėjimas“). 24 tyrimo savaitę visi placebo gydyti pacientai pervesti į indukcijos infliksimabu grupę. Visiems pacientams gydymas tęstas 46 savaites.

Pagrindinių veiksmingumo kriterijų tyrimo rezultatai IMPACT ir IMPACT 2 pateikti 9 lentelėje.

**9 lentelė**  
**Poveikis ARK ir PPSI kriterijams IMPACT ir IMPACT 2 tyrimuose**

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebas (16 savaitė)	Infliksimas (16 savaitė)	Infliksimas (98 savaitė)	Placebas (24 savaitė)	Infliksimas (24 savaitė)	Infliksimas (54 savaitė)
Atsitiktinai atrinkti pacientai	52	52	N/D <sup>a</sup>	100	100	100
ARK atsakas (% pacientų)						
N	52	52	78	100	100	100
ARK 20 atsakas *	5 (10 %)	34 (65 %)	48 (62 %)	16 (16 %)	54 (54 %)	53 (53 %)
ARK 50 atsakas *	0 (0 %)	24 (46 %)	35 (45 %)	4 (4 %)	41 (41 %)	33 (33 %)
ARK 70 atsakas *	0 (0 %)	15 (29 %)	27 (35 %)	2 (2 %)	27 (27 %)	20 (20 %)
PPSI atsakas (% pacientų) <sup>b</sup>						
N				87	83	82
PPSI 75 atsakas **				1 (1 %)	50 (60 %)	40 (48,8 %)

\* Gydyti atrinktos populiacijos (angl. *Intent-to-Treat*, ITT) analizė, į kurią tiriamieji, kurių duomenų trūko, buvo įtraukti kaip nepatyrę atsako į gydymą.

a 98 savaitės IMPACT tyrimo duomenis įtraukti bendrai iš placebo pervedti ir infliksimabu gydyti pacientai, kurie tęsė tyrimą atviru būdu.

b IMPACT tyrime remtasi pacientais, kuriems gydymo pradžioje buvo PPSI  $\geq 2,5$ , o IMPACT 2 tyrime pacientais, kuriems gydymo pradžioje psoriazės pakenktas odos plotas sudarė  $\geq 3$  % KPP.

\*\* IMPACT tyrime PPSI 75 atsakas neįtrauktas dėl mažo tiriamųjų skaičiaus N; IMPACT 2 tyrimo 24 savaitę infliksimabo poveikis skyrėsi nuo placebo:  $p < 0,001$ .

IMPACT ir IMPACT 2 tyrimų metu klinikinis atsakas buvo anksčiausiai pastebėtas 2 savaitę ir išliko atitinkamai iki 98 savaitės ir 54 savaitės. Veiksmingumas nustatytas infliksimabą vartojant kartu su metotreksatu arba be jo. Infliksimabu gydytų pacientų grupėje buvo stebėtas psoriazinio artrito periferinio aktyvumo požymių sumažėjimas (tokių kaip patinusių sąnarių skaičius, skausmingų/jautrių sąnarių skaičius, daktilitas ir entezopatija).

IMPACT 2 metu įvertinti rentgenografiniai pokyčiai. Tyrimo pradžioje, 24-ąją ir 54-ąją savaitę visiems pacientams atliktos plaštakų ir pėdų rentgenogramos. Lyginant su placebo, gydymas infliksimabu sumažino periferinių sąnarių pažeidimo progresavimą, pagal 24-osios savaitės pagrindinės vertinamosios baigties kriterijų įvertinus bendro modifikuoto vdH-S balo pokytį nuo pradinio (vidurkis  $\pm$  SN reikšmė placebo grupėje  $0,82 \pm 2,62$ , o infliksimabo grupėje  $-0,70 \pm 2,53$ , kai  $p < 0,001$ ). Infliksimabo grupėje vidutinis bendro modifikuoto vdH-S balo pokytis ir 54-ąją savaitę liko mažesnis už 0.

Infliksimabu gydytiems pacientams buvo stebėtas reikšmingas fizinės funkcijos rodiklių pagerėjimas vertinant pagal ARK. IMPACT 2 tyrimo metu taip pat buvo nustatytas reikšmingas su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimas, tiriant bendros tyrimų skalės SF-36 fizinius ir psichinius komponentus.

#### Suaugusieji, sergantys psoriaze

Infliksimabo veiksmingumas buvo tiriamas dviejuose daugiacentriuose, atsitiktinių imčių, dvigubai akluose tyrimuose: SPIRIT ir EXPRESS. Abiejuose tyrimuose pacientai turėjo paprastą psoriazę (kūno paviršiaus plotas [KPP]  $\geq 10$  % ir psoriazės ploto ir sunkumo indekso [PPSI] rezultatas  $\geq 12$  %). Abiejų tyrimų pagrindinė vertinamoji baigtis buvo procentinė pacientų, kurie nuo pradinio lygio iki 10 savaitės pasiekė  $\geq 75$  % PPSI pagerėjimą, dalis.

SPIRIT tyrime buvo tiriamas infliksimabo indukcinio gydymo veiksmingumas 249 pacientams, sergantiems paprastąja psoriaze, kurie anksčiau gavo PUVA ar sisteminį gydymą. Pacientai gavo arba 3, arba 5 mg/kg infliksimabo ar placebo infuzijas 0, 2 ir 6 savaitę. Pacientai su GVĮ rezultatu  $\geq 3$  turėjo teisę gauti to paties gydymo infuziją ir 26 savaitę.

SPIRIT tyrime 10 savaitę PPSI 75 pasiekusių pacientų dalis buvo: 71,7 % 3 mg/kg infliksimabo grupėje, 87,9 % 5 mg/kg infliksimabo grupėje ir 5,9 % placebo grupėje ( $p < 0,001$ ). 26 savaitę, t.y. praėjus dvidešimčiai savaitių po paskutinės indukcinės dozės, 30 % pacientų 5 mg/kg ir 13,8 % pacientų 3 mg/kg grupėje tebeturėjo PPSI 75 atsaką. Tarp 6 ir 26 savaitės psoriazės simptomai palaipsniui atsinaujino, laiko iki ligos atkryčio mediana buvo  $> 20$  savaitių. Nebuvo stebėta jokio atoveiksmio poveikio.

EXPRESS tyrime buvo tiriamas infliksimabo indukcinio ir palaikomojo gydymo veiksmingumas 378 pacientams, sergantiems paprastąja psoriaze. Pacientai gavo 5 mg/kg infliksimabo ar placebo infuzijas 0, 2 ir 6 savaitę, lydimas palaikomojo gydymo kas 8 savaites iki 22 savaitės placebo grupėje ir iki 46 savaitės infliksimabo grupėje. 24 savaitę placebo grupė buvo perversa gauti infliksimabo indukcinę terapiją (5 mg/kg), po kurios sekė palaikomasis gydymas infliksimabu (5 mg/kg). Nagų psoriazė buvo įvertinta naudojant nagų psoriazės sunkumo indeksą (NAPSI). Iki šio gydymo 71,4 % pacientų buvo gydyti PUVA, metotreksatu, ciklosporinu ar acitretinu, nors nebūtinai buvo nereaguojantys į šį gydymą. Pagrindiniai rezultatai yra pateikiami 10 lentelėje. Tarp infliksimabu gydytų asmenų ženklus PPSI 50 atsakas buvo akivaizdžiai matomas pirmojo vizito metu (2 savaitę), o PPSI 75 atsakas – antrojo vizito metu (6 savaitę). Veiksmingumas, lyginant su visa tyrimo populiacija, buvo panašus į pacientų, anksčiau sistemiškai gydytų, pogrupio.

**10 lentelė**  
**PASI atsako, GVĮ atsako ir pacientų, kuriems visų nagų pažeidimai išnyko, procento 10, 24 ir 50 savaitę apibendrinimas. EXPRESS tyrimas.**

	Placebas → infliksimabas 5 mg/kg (24 savaitę)	Infliksimabas 5 mg/kg
<b>10 savaitė</b>		
N	77	301
≥ 90 % pagerėjimas	1 (1,3 %)	172 (57,1 %) <sup>a</sup>
≥ 75 % pagerėjimas	2 (2,6 %)	242 (80,4 %) <sup>a</sup>
≥ 50 % pagerėjimas	6 (7,8 %)	274 (91,0 %)
Išnykusių (0) ar minimalių (1) GVĮ rezultatas	3 (3,9 %)	242 (82,9 %) <sup>ab</sup>
Išnykusių (0), minimalių (1) ar silpnų (2) GVĮ rezultatas	14 (18,2 %)	275 (94,2 %) <sup>ab</sup>
<b>24 savaitė</b>		
N	77	276
≥ 90 % pagerėjimas	1 (1,3 %)	161 (58,3 %) <sup>a</sup>
≥ 75 % pagerėjimas	3 (3,9 %)	227 (82,2 %) <sup>a</sup>
≥ 50 % pagerėjimas	5 (6,5 %)	248 (89,9 %)
Išnykusių (0) ar minimalių (1) GVĮ rezultatas	2 (2,6 %)	203 (73,6 %) <sup>a</sup>
Išnykusių (0), minimalių (1) ar silpnų (2) GVĮ rezultatas	15 (19,5 %)	246 (89,1 %) <sup>a</sup>
<b>50 savaitė</b>		
n	68	281
≥ 90 % pagerėjimas	34 (50,0 %)	127 (45,2 %)
≥ 75 % pagerėjimas	52 (76,5 %)	170 (60,5 %)
≥ 50 % pagerėjimas	61 (89,7 %)	193 (68,7 %)
Išnykusių (0) ar minimalių (1) GVĮ rezultatas	46 (67,6 %)	149 (53,0 %)
Išnykusių (0), minimalių (1) ar silpnų (2) GVĮ rezultatas	59 (86,8 %)	189 (67,3 %)
<b>Visų nagų pažeidimai išnyko<sup>c</sup></b>		
10 savaitė	1/65 (1,5 %)	16/235 (6,8 %)
24 savaitė	2/65 (4,6 %)	58/223 (26,0 %)
50 savaitė	27/64 (42,2 %)	92/226 (40,7 %)

	Placebas → infliksimabas 5 mg/kg (24 savaitę)	Infliksimabas 5 mg/kg
a	p < 0,001, kiekvienai infliksimabu gydytai grupei, lyginant su kontroline.	
b	n = 292.	
c	analizuoti tik tiriamieji, gydymo pradžioje sirgę nagų psoriaze (81,8 % tiriamųjų). Vidutinis nagų psoriazės sunkumo indekso (NAPSI) dydis gydymo pradžioje buvo 4,3 ir 4,6, atitinkamai, infliksimabo ir placebo grupėse.	

Reikšmingas pagerėjimas, lyginant su gydymo pradžia, stebėtas įvertinus dermatologinį gyvenimo kokybės indeksą (DGKI) ( $p < 0,001$ ) ir SF 36 skalės fizinius ir protinius komponentus ( $p < 0,001$  kiekvieno komponento palyginimui).

### Vaikų populiacija

#### Vaikai (6-17 metų), sergantys Krono liga

REACH tyrimo metu 112 pacientų (6-17 metų, amžiaus mediana – 13,0 metų), sergančių vidutinio sunkumo ar sunkia aktyvia Krono liga (vaikų Krono ligos aktyvumo indekso [KLAI] mediana – 40), kurių atsakas į gydymą įprastiniais vaistinėmis preparatais buvo nepakankamas, 0, 2 ir 6 savaitę gavo 5 mg/kg infliksimabo dozę. Visiems pacientams teko vartoti pastovią 6-merkaptopurino, azatioprino ar metotreksato dozę (be to, 35 % prieš pradėdant tyrimą jau vartojo kortikosteroidų). Pacientai, kuriems, tyrėjų nuomone, 10-ąją savaitę buvo atsakas į gydymą, atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes ir pagal palaikomojo gydymo schemą kas 8 arba kas 12 savaičių gavo 5 mg/kg infliksimabo dozę. Jeigu palaikomojo gydymo metu atsakas išnyko, buvo keičiamas dozavimas: didinama dozė (10 mg/kg) ir (arba) vaistinio preparato infuzuojama dažniau (kas 8 savaites). Dozavimas buvo pakeistas trisdešimt dviem (32) tiriamiesiems vaikams (9 tiriamiesiems palaikomojo gydymo kas 8 savaites ir 23 tiriamiesiems kas 12 savaičių grupėse). Dvidešimt keturiems iš šių pacientų (75,0 %) po dozavimo pakeitimo vėl pasireiškė klinikinis atsakas.

Klinikinis atsakas 10-ąją savaitę buvo nustatytas 88,4 % (99 iš 112) tiriamųjų. Klinikinę remisiją 10-ąją savaitę pasiekė 58,9 % (66 iš 112) tiriamųjų.

Tiriamųjų, pasiekusių klinikinę remisiją, dalis 30-ąją savaitę buvo didesnė palaikomojo gydymo kas 8 savaites (59,6 %, 31 iš 52), nei kas 12 savaičių grupėje (35,3 %, 18 iš 51;  $p = 0,013$ ). 54-ąją savaitę ši vertė buvo 55,8 % (29 iš 52) palaikomojo gydymo kas 8 savaites ir 23,5 % (12 iš 51) kas 12 savaičių grupėje ( $p < 0,001$ ).

Duomenys apie fistules nustatyti pagal pediatrijo Krono ligos aktyvumo indekso [PKLAI] balus. Atitinkamai 63,6 % (14 iš 22), 59,1 % (13 iš 22) ir 68,2 % (15 iš 22) iš 22 jungtinės palaikomojo gydymo kas 8 ir kas 12 savaičių grupės pacientų, kuriems prieš pradėdant tyrimą buvo fistulių, 10-ąją, 30-ąją ir 54-ąją savaitėmis fistulės buvo visiškai išnykusios.

Be to, palyginti su buvusiais prieš gydymą, nustatyti statistiškai ir kliniškai reikšmingi gyvenimo kokybės pagerėjimas ir ūgio padidėjimas, o kortikosteroidų vartojimas reikšmingai sumažėjo.

#### Vaikai, sergantys opinio kolitu (nuo 6 iki 17 metų)

Infliksimabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas daugicentriame, atsitiktinių imčių, atvirame, paralelinių grupių klinikiname tyrime (C0168T72), kuriame dalyvavo 60 vaikų nuo 6 iki 17 metų amžiaus imtinai (amžiaus mediana 14,5 metų), sirgusių vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu opinio kolitu (Mayo balas nuo 6 iki 12; endoskopinis tarpinis balas  $\geq 2$ ), kurių atsakas į įprastą gydymą buvo nepakankamas. Prieš pradėdant tyrimą 53 % pacientų buvo taikoma imunomoduliuojanti terapija (6-MP, AZA ir (arba) MTX), o 62 % pacientų vartojo kortikosteroidų. Imunomoduliatorių vartojimą nutraukti ir mažinti kortikosteroidų dozes buvo leidžiama nuo nulinės savaitės.

Visi pacientai gavo indukcinės 5 mg/kg infliksimabo dozes 0-inę, 2-ąją ir 6-ąją savaitėmis. Pacientams, kuriems 8-ąją savaitę atsako į infliksimabą nebuvo ( $n = 15$ ), vaistinis preparatas toliau nebuvo skiriamas ir jie grįždavo saugumo stebėsenai. 8-ąją savaitę 45 pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirtas palaikomasis gydymas 5 mg/kg infliksimabo dozėmis kas 8 savaites arba kas 12 savaičių.

Pacientų, kuriems 8-ąją savaitę buvo klinikinis atsakas, dalis buvo 73,3 % (44 iš 60). Klinikinis atsakas 8-ąją savaitę visiems buvo panašus, nepaisant imunomoduliatorių prieš pradedant tyrimą vartojimo arba nevartojimo. 8-ąją savaitę klinikinė remisija buvo 33,3 % (17 iš 51), matuojant vaikų opinio kolito aktyvumo indekso balais (angl. *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI)*).

Pacientų dalis, kuriems 54-ąją savaitę buvo klinikinė remisija, matuojant PUCAI balais, buvo 38 % (8 iš 21) palaikomojo gydymo kas 8 savaitės grupėje ir 18 % (4 iš 22) palaikomojo gydymo kas 12 savaičių grupėje. Tarp pacientų, kurie prieš pradedant tyrimą vartojo kortikosteroidus, 54-ąją savaitę pacientų dalis, kuriems buvo remisija ir kurie kortikosteroidų nevartojo, buvo 38,5 % (5 iš 13) palaikomojo gydymo kas 8 savaitės grupėje ir 0 % (0 iš 13) palaikomojo gydymo kas 12 savaičių grupėje.

Šiame tyrime dalyvavusių pacientų daugiau buvo nuo 12 iki 17 metų amžiaus grupėje, nei nuo 6 iki 11 metų amžiaus grupėje (45 iš 60, palyginti su 15 iš 60). Nors ir pacientų skaičius kiekviename pogrupyje buvo per mažas, kad būtų galima priėti galutinės išvados dėl amžiaus įtakos, jaunesniųjų amžiaus grupėje buvo daugiau pacientų, kuriems dozė buvo laipsniškai didinama arba dėl nepakankamo veiksmingumo gydymą reikėjo nutraukti.

#### Kitos indikacijos vaikams

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti referencinio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra infliksimabo, tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis reumatoidinio artrito, jaunatvinio idiopatinio artrito, psoriazinio artrito, ankilozinio spondilito, psoriazės ir Krono ligos indikacijoms rezultatų (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## **5.2 Farmakokinetinės savybės**

Po vienkartinį intraveninių 1, 3, 5, 10 ar 20 mg/kg infliksimabo dozių infuzijų maksimali koncentracija kraujo serume ( $C_{max}$ ) ir plotas po koncentracijos-laiko kreive (AUC) didėja proporcingai dozei. Pasiskirstymo tūris, esant stabiliai koncentracijai ( $V_d$  mediana – 3-4,1 litro), nepriklausė nuo suleistos dozės dydžio ir rodė, kad infliksimabas daugiausia pasiskirsto kraujagyslėse. Nepastebėta farmakokinetikos priklausomybės nuo laiko. Infliksimabo išsiskyrimo iš organizmo keliai nenustatyti. Nepakitęs infliksimabo nerasta šlapime. Pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, nepastebėta didesnių klirenso ar pasiskirstymo tūrio priklausomybės nuo amžiaus ar svorio skirtumų. Infliksimabo farmakokinetika senyvų žmonių organizme netirta. Klinikinių tyrimų su inkstų ar kepenų ligomis sergančiais pacientais neatlikta.

Pavartojus vienkartinę 3, 5 ir 10 mg/kg dozes,  $C_{max}$  verčių mediana buvo atitinkamai 77, 118 ir 277 mikrogramai/ml. Galutinio pusinės eliminacijos laiko mediana suleidus šias dozes svyravo nuo 8 iki 9,5 dienos. Daugumos pacientų kraujo serume infliksimabo buvo aptinkama ne trumpiau kaip 8 savaites po vienkartinės Krono ligai gydyti rekomenduojamos 5 mg/kg dozės bei reumatoidinio artrito palaikomosios 3 mg/kg kas 8 savaites dozės.

Kartotinai vartojant infliksimabą (po 5 mg/kg 0, 2-ąją ir 6-ąją savaitę, kai yra Krono liga su susidariusiomis fistulėmis, bei po 3 arba 10 mg/kg kas 4 arba 8 savaites, kai yra reumatoidinis artritas), po antrosios dozės vaisto šiek tiek susikaupė kraujo serume. Tolesnio kliniškai svarbaus kaupimosi nepastebėta. Daugeliui pacientų, sergančių Krono liga su susidarančiomis fistulėmis, infliksimabo aptikta kraujo serume 12 savaičių (intervalas: nuo 4 iki 28 savaičių) po gydymo kurso.

#### *Vaikų populiacija*

Opiniu kolitu (N = 60), Krono liga (N = 112), jaunatviniu reumatoidiniu artritu (N = 117) ir *Kawasaki* liga (N = 16) sirgusių nuo 2 mėnesių iki 17 metų amžiaus pacientų duomenų populiacinės farmakokinetikos analize nustatyta, kad ekspozicija infliksimabu netiesiniu pobūdžiu priklausė nuo kūno svorio. Sušvirkštus 5 mg/kg infliksimabo dozes kas 8 savaites, prognozuojama pusiausvyrinės ekspozicijos infliksimabu mediana (plotas po koncentracijos-laiko kreive nusistovėjęs pusiausvyrai, angl.  $AUC_{ss}$ ) vaikų nuo 6 metų iki 17 metų organizme buvo maždaug 20 % mažesnė už prognozuojamą pusiausvyrinės ekspozicijos vaistu suaugusiųjų organizme medianą.  $AUC_{ss}$  mediana

vaikų nuo 2 metų iki 6 metų organizme, prognozuojama, bus maždaug 40 % mažesnė, nei suaugusiųjų organizme, nors šį apskaičiavimą pagrindžiantis pacientų skaičius yra nedidelis.

### **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

Inflksimabas reaguoja kryžmiškai tik su žmogaus ir šimpanzių  $\text{NNF}_\alpha$ . Todėl nėra pakankamai duomenų, patvirtinančių ikiklinikinį saugumą. Toksinio poveikio pelių vystymuisi tyrimas, naudojant analogiškus antikūnus, kurie pasirinktinai slopina pelių  $\text{NNF}_\alpha$  funkcinį aktyvumą, neparodė vaisto toksinio poveikio motinai, embriotoksinio ar teratogeninio poveikio. Vaisingumo ir bendrosios dauginimosi funkcijos tyrimų duomenimis, vartojant tuos pačius analogiškus antikūnus, vaikingų pelių skaičius sumažėjo. Nežinia, ar taip atsitiko dėl poveikio patinams ir (arba) patelėms. 6 mėnesių trukmės kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimo duomenimis, vartojant tuos pačius antikūnus prieš pelių  $\text{NNF}_\alpha$ , kai kurių pelių patinų akies lęšiuko kapsulėje buvo rasta kristalinių nuosėdų. Siekiant ištirti šių duomenų reikšmę žmonėms, jokių specifinių oftalmologinių pacientų tyrimų atlikta nebuvo. Ilgalaikių tyrimų, siekiant įvertinti inflksimabo kancerogeninį poveikį, nebuvo atlikta. Ištyrus peles, kurioms stigo  $\text{NNF}_\alpha$ , nepastebėta navikų skaičiaus padidėjimo panaudojus žinomas navikus sukeliančias ir (arba) skatinančias medžiagas.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Sacharozė  
Polisorbatas 80  
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas  
Dinatrio fosfatas dihidratas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

#### Iki ruošimo

60 mėnesiai, laikant 2 °C–8 °C temperatūroje.

Ne daugiau kaip vieną trumpesnę nei 6 mėnesiai laikotarpį, bet ne ilgiau kaip iki gamintojo nustatytos tinkamumo laiko pabaigos, Remsima galima laikyti 25 °C ar žemesnėje temperatūroje. Naujasis tinkamumo laikas turi būti užrašytas ant dėžutės. Išimto iš šaldytuvo Remsima padėti atgal į šaldytuvą laikymui draudžiama.

#### Paruošto tirpalo

Vartojimui praskiesto tirpalo fizikinės ir cheminės savybės, esant 25 °C temperatūrai, išlieka stabilios 24 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu preparatą reikėtų suvartoti kuo greičiau, per 3 valandas nuo ištirpinimo ir praskiedimo. Nesuvartojus vaisto iš karto, už tirpalo laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojimą atsakingas vartotojas. Vaisto negalima laikyti ilgiau kaip 24 valandas 2 °C -8 °C temperatūroje.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).

Vaistinio preparato laikymo prieš paruošimą 25 °C ar žemesnėje temperatūroje sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

## **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

1 tipo stiklo flakonas, užkimštas guminiu (butilo) kamščiu ir nuplėšiamu aliumininio gaubteliu.

Remsima pakuotėje yra 1, 2, 3, 4 arba 5 buteliukai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

## **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

1. Turi būti apskaičiuota reikiama Remsima dozė ir flakonų skaičius. Kiekviename Remsima flakone yra 100 mg infliksimabo. Turi būti apskaičiuotas visas reikiamas praskiesto Remsima tūris.
2. Aseptinėmis sąlygomis kiekvieną Remsima flakoną reikia praskiesti 10 ml injekcinio vandens, naudojant švirkštą su 21 dydžio (0,8 mm) ar mažesne adata. Apsauginis gaubtelis nuo flakono turi būti nuimtas ir dangtelis nušluostytas tamponu, suvilgytu 70 % spirito tirpalu. Švirkšto adata turi būti įkišta į flakoną pro guminio kamštelio centrą ir injekcinio vandens čiurkšlė turi būti nukreipta į stiklinio flakono sienelę. Flakoną su tirpalu reikia švelniai pasukti, kad ištirptų milteliai. Negalima ilgai ar energingai purtyti flakono. **FLAKONO NEGALIMA KRATYTI.** Skiedžiant tirpalą gali susidaryti putos. Praskiestas tirpalas turi pastovėti 5 minutes. Tirpalas turi būti bespalvis arba šviesiai gelsvas ir opalinis. Tirpale gali atsirasti šiek tiek skaidrių dalelių, nes infliksimabas yra baltymas. Tirpalo negalima vartoti, jei yra neskaidrių dalelių, pakitusi spalva arba yra pašalinių dalelių.
3. Reikiamas ištirpinto Remsima tirpalo tūris turi būti praskiestas iki 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu. Nenaudokite jokio kito skiediklio ištirpintam Remsima tirpalui atskiesti. Tai galima padaryti išsiurbus 9 mg/ml (0,9 %) infuzinio natrio chlorido tirpalo iš 250 ml talpos stiklinio butelio arba infuzinio maišo tiek, kiek yra ištirpinto Remsima. Reikiamas ištirpinto Remsima tirpalo tūris turi būti lėtai supilamas į 250 ml infuzijos butelį arba maiš ir švelniai sumaišomas.
4. Infuzinis tirpalas turi būti sulašintas ne greičiau kaip per rekomenduojamą laiką (žr. 4.2 skyrių). Naudoti galima tik infuzinę sistemą su įtaisytu steriliu, nepirogenišku, sujungiančiu nedaug baltymų filtru (porų skersmuo 1,2 μm arba mažesnis). Vaiste nėra konservantų, todėl rekomenduojama infuzinį tirpalą pradėti leisti kuo greičiau, per 3 valandas ištirpinus ir praskiedus. Jei tirpinama ir skiedžiama aseptinėmis sąlygomis ir tirpalas laikomas 2 °C-8 °C temperatūroje, Remsima infuzinį tirpalą galima vartoti 24 valandas. Negalima laikyti jokios nesuvaldytos infuzinio tirpalo dalies kartotinei infuzijai.
5. Prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar nepakito Remsima spalva ir ar jame nėra pašalinių dalelių. Naudoti negalima, jei yra neskaidrių dalelių, pakitusi spalva arba yra kitokių pašalinių dalelių.
6. Nesuvaldytą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1051 Budapest  
Bajcsy-Zsilinszky út 12., 4. em. 410.  
Vengrija

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/13/853/001

EU/1/13/853/002

EU/1/13/853/003

EU/1/13/853/004

EU/1/13/853/005

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Rinkodaros teisė pirmą kartą suteikta 2013 m. rugsėjo mėn. 10.d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI RIGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,  
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

CELLTRION, Inc.  
23, Academy-ro,  
Yeonsu-gu, Incheon, 406-840,  
Korėjos Respublika

CELLTRION, Inc. (Plant II, CLT2)  
20, Academy-ro 51 beon-gil  
Yeonsu-gu, Incheon, 406-840,  
Korėjos Respublika

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Biotec Services International Ltd.  
Biotec House, Central Park, Western Avenue  
Bridgend Industrial Estate  
Bridgend, CF31 3RT  
Jungtinė Karalystė

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO  
PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Jei sutampa PASP ir atnaujinto RVP teikimo datos, jie gali būti pateikiami kartu.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas privalo vykdyti mokymų programą, užtikrinančią, kad visi gydytojai, kurie, tikėtina, išrašys arba skirs Remsima, yra supažindinti su:

- oportunistinių infekcijų ir tuberkuliozės (TB) atsiradimo pacientams, vartojantiems Remsima, rizika;
- TB atsiradimo rizikos įvertinimo svarba, prieš pradėdant gydymą Remsima;
- ūminių padidėjusio jautrumo reakcijų (įskaitant anafilaksinį šoką) ir uždelstų padidėjusių jautrumo reakcijų atsiradimo rizika;
- limfomos, melanomos, Merkel'io ląstelių karcinomos ir kitokių piktybinių navikų atsiradimo rizika;
- išplitusios BCG infekcijos po skiepijimo BCG vakcina rizika jaunesniems nei 6 mėnesių kūdikiams, kurie intrauteriniui laikotarpiu buvo paveikti infliksimabu;
- įspėjamąja paciento kortele, kurią reikia įteikti vartojantiems Remsima pacientams;

Gydytojai, kurie Remsima išrašo Krono liga ar opinis kolitas sergantiems vaikams, papildomai turi būti supažindinti su tuo, kad:

- šiems vaikams infekcinių ligų atsiradimo rizika gali būti padidėjusi ir kad juos būtina laiku paskiepyti..

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## **INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

### **IŠORINĖ DĖŽUTĖ**

#### **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Remsima 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
Infliksimabas

#### **2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)**

Viename flakone yra 100 mg infliksimabo.  
Kiekviename paruošto tirpalo ml yra 10 mg infliksimabo.

#### **3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Pagalbinės medžiagos: sacharozė, polisorbatas 80, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio fosfatas dihidratas.

#### **4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

1 flakonas su 100 mg  
2 flakonai su 100 mg  
3 flakonai su 100 mg  
4 flakonai su 100 mg  
5 flakonai su 100 mg

#### **5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Paruoštą ir atskiestą tirpalą leisti į veną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### **6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### **7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

#### **8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

Laikant ne šaldytuve, tinka iki \_\_\_\_\_

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

Vieną trumpesnę nei 6 mėnesiai laikotarpį gali būti laikomas kambario (25 °C ar žemesnėje) temperatūroje.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1051 Budapest  
Bajcsy-Zsilinszky út 12., 4. em. 410.  
Vengrija

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI (-IAI)**

EU/1/13/853/001  
EU/1/13/853/002  
EU/1/13/853/003  
EU/1/13/853/004  
EU/1/13/853/005

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serija

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

Receptinis vaistinis preparatas.

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Remsima

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONO ETIKETĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Remsima 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
Infliximabas

i.v.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

100 mg

**6. KITA**

<CELLTRION Logo>

## **Remsima**

Infliksimabas

### **Įspėjamoji paciento kortelė**

Parodykite šią kortelę visiems Jus gydantiems gydytojams.

Šioje Įspėjamojoje kortelėje yra svarbi saugumo informacija, kurią turite žinoti prieš pradėdami Jus gydyti ir gydymo Remsima metu.

Paciento vardas ir pavardė:  
Gydytojo vardas ir pavardė:  
Gydytojo telefono numeris:

Svarbu, kad Jūs arba Jūsų gydytojas įrašytų vartojamo vaisto prekinį pavadinimą ir serijos numerį.

Atidžiai perskaitykite Remsima pakuotės lapelį prieš pradėdami vartoti vaistą.

Gydymo Remsima pradžios data:

Šiuo metu skiriamas gydymas:

Paprašykite savo gydytojo įrašyti visus paskutinius tuberkuliozės (TB) tyrimus ir datą:

Tyrimas	Tyrimas
Data	Data
Rezultatas:	Rezultatas:

Kiekvieną kartą, eidami pas sveikatos priežiūros specialistą, būtinai pasiimkite visų kitų Jūsų vartojamų vaistų sąrašą.

Alergijų sąrašas

Kitų vaistų sąrašas

## **Infekcijos**

### **Prieš gydymą Remsima**

- Pasakykite savo gydytojui, jei Jums yra infekcija, net jei ji yra labai nedidelė.
- Labai svarbu pasakyti savo gydytojui, jei Jūs kada nors sirgote tuberkulioze (TB) arba turėjote artimų kontaktų su tuberkulioze sergančiais asmenimis. Gydytojas ištirs Jus, ar nesergate TB. Paprašykite savo gydytojo į kortelę įrašyti paskutinius TB tyrimus ir datas.
- Pasakykite gydytojui, jei sergate hepatitu B arba žinote ar įtariate, kad esate hepatito B infekcijos nešiotojas.

### **Gydymo Remsima metu**

- Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei Jums atsiranda kokios nors infekcijos požymių. Tai karščiavimas, nuovargis, (nepraeinantis) kosulys, dusulys, svorio netekimas, prakaitavimas naktį, viduriavimas, žaizdos, dantų sutrikimai, deginimo pojūtis šlapinantis ar į gripą panašūs simptomai.

## **Širdies nepakankamumas**

### **Prieš pradėdami gydymą Remsima**

- Pasakykite savo gydytojui, jei Jums yra bet kokių širdies sutrikimų, pvz., nesunkus širdies nepakankamumas.

### **Gydymo Remsima metu**

- Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei Jums atsiranda širdies sutrikimo požymių. Tai dusulys, kojų tinimas ar širdies ritmo pokyčiai.

## **Nėštumas ir skiepėjimai**

- Jeigu Jūs vartojote Remsima kai buvote nėščia, yra svarbu, kad apie tai pasakytumėte savo kūdikio gydytojui prieš skiepijant Jūsų kūdikį bet kokia vakcina. 6 mėnesius po gimimo Jūsų kūdikio negalima skiepyti „gyvąja vakcina“, pavyzdžiui, BCG (nuo tuberkuliozės).

Laikykite šią kortelę su savimi 4 mėnesius po paskutinės Jums skirtos Remsima dozės, o nėštumo atveju - mažiausiai 6 mėnesius po gimdymo. Nepageidaujamas poveikis gali pasireikšti praėjus ilgam laikui po gydymo.

## **B. PAKUOTĒS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### Remsima 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

Infliksimabas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas Jums taip pat duos Įspėjamąją paciento kortelę, joje yra svarbi informacija apie vaisto saugumą, kurią turite žinoti prieš pradėdami gydymą ir gydymo Remsima metu.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

#### Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Remsima ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Remsima
3. Kaip bus skiriamas Remsima
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Remsima
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### 1. Kas yra Remsima ir kam jis vartojamas

Remsima sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos infliksimabu. Infliksimabas yra baltymo tipas, gaunamas iš žmonių ir pelių.

Remsima priskiriamas vaistų grupei, vadinamai „NNF blokatoriai“. Jis yra skirtas suaugusiems pacientams gydyti šias uždegimines ligas:

- Reumatoidinį artritą
- Psoriazinį artritą
- Ankilozinį spondilitą (Bechterevo ligą)
- Psoriazę.

Remsima taip pat skiriamas suaugusiems ir vaikams, vyresniems nei 6 metų amžiaus, gydyti:

- Krono ligą
- Opinį kolitą.

Remsima poveikis pasireiškia blokuojant baltymų, vadinamų „naviko nekrozės faktoriumi alfa“ (NNF<sub>α</sub>), veikimą. Šis baltymas dalyvauja organizmo uždegiminiame procese, o jo blokavimas gali sumažinti uždegimą Jūsų organizme.

#### Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga. Jei sergate aktyviu reumatoidiniu artritu, Jūs pirmiausia būsite gydomi kitais vaistais. Jei atsakas į gydymą šiais vaistais yra nepakankamas, Jums bus paskirtas Remsima, kuris bus derinys su kitu vaistu, vadinamu metotreksatu, siekiant:

- sumažinti ligos požymius ir simptomus;
- sulėtinti Jūsų sąnarių pažeidimą;

- pagerinti Jūsų fizines funkcijas.

### **Psoriazinis artritas**

Psoriazinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga, dažniausiai lydima psoriazės. Jei Jūs sergate aktyviu psoriaziniu artritu, iš pradžių Jums bus paskirti kiti medikamentai. Jei atsakas į gydymą šiais vaistais bus nepakankamas, Jums bus paskirtas Remsima, siekiant:

- sumažinti ligos požymius ir simptomus;
- sulėtinti Jūsų sąnarių pažeidimą;
- pagerinti Jūsų fizines funkcijas.

### **Ankilozinis spondilitas (Bechterevo liga)**

Ankilozinis spondilitas yra uždegiminė stuburo liga. Jei sergate ankiloziniu spondilitu, Jūs pirmiausia būsite gydomi kitais vaistais. Jei atsakas į gydymą šiais vaistais bus nepakankamas, Jums bus paskirtas Remsima, siekiant:

- sumažinti ligos požymius ir simptomus;
- pagerinti Jūsų fizines funkcijas.

### **Psoriazė**

Psoriazė yra uždegiminė odos liga. Jei Jūs sergate vidutinio sunkumo ar sunkia paprastąja psoriaze, iš pradžių Jums bus paskirti kiti vaistai ar kitas gydymas, pvz., fototerapija. Jei atsakas į gydymą šiais vaistais ar kitus gydymo būdus bus nepakankamas, ligos požymiams ir simptomams sumažinti Jums bus paskirtas Remsima.

### **Opinis kolitas**

Opinis kolitas yra uždegiminė žarnyno liga. Jei sergate opiniu kolitu, Jūs pirmiausia būsite gydomi kitais vaistais. Jei atsakas į gydymą šiais vaistais bus nepakankamas, ligai gydyti Jums bus paskirtas Remsima.

### **Krono liga**

Krono liga yra uždegiminė žarnyno liga. Jei sergate Krono liga, pirmiausia būsite gydomi kitais vaistais. Jei atsakas į gydymą šiais vaistais bus nepakankamas, Jums bus paskirtas Remsima, siekiant:

- gydyti aktyvią Krono ligą;
- sumažinti nenormalių angų (fistulių) tarp Jūsų žarnų ir odos skaičių, kai kiti vaistai arba chirurginė operacija buvo neefektyvu.

## **2. Kas žinotina prieš vartojant Remsima**

### **Remsima vartoti draudžiama, jeigu**

- yra alergija infliksimabui (veikliajai Remsima medžiagai) arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje),
- yra alergija pelės baltymams,
- Jūs sergate tuberkulioze (TB) ar kitomis sunkiomis infekcinėmis ligomis, įskaitant pneumoniją ar sepsį (sunkią bakterinę kraujo infekciją),
- Jūs sergate širdies nepakankamumu, kuris yra vidutinio sunkumo ar sunkus.

Nevartokite Remsima, jei yra bent viena iš išvardintų būklių. Jeigu abejojate, pasitarkite su savo gydytoju, prieš Jums skiriant Remsima.

### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su savo gydytoju, prieš pradėdami vartoti Remsima, jei:

#### Anksčiau buvo taikytas gydymas bet koku vaistu, kurio sudėtyje yra infliksimabo

- Pasakykite savo gydytojui, jei Jums praeityje jau buvo taikytas gydymas vaistais, kurių sudėtyje yra infliksimabo ir dabar vėl pradėdamas gydymas Remsima.

- Jei gydymo infliksimabu metu buvo ilgesnė nei 16 savaičių pertrauka, vėl pradėjus gydymą, alerginių reakcijų tikimybė yra didesnė.

### Infekcijos

- Prieš pradėdant gydymą Remsima, pasakykite savo gydytojui, jei Jums yra infekcija, net jei ji yra labai nedidelė.
- Prieš pradėdant gydymą Remsima, jeigu gyvenote ar keliavote po regionus, kur infekcijos, vadinamos histoplazmoze, kokcidiodomikoze ar blastomikoze, yra dažnos. Šias infekcijas sukelia specifinių tipų grybeliai, kurie gali pažeisti plaučius ar kitas kūno dalis.
- Gydamas Remsima, Jūs galite būti imlesnis infekcijoms. Jų pavojus yra didesnis, jei esate 65 metų amžiaus ar vyresnis.
- Šios infekcijos gali būti sunkios ir tai gali būti tuberkuliozė, virusų, grybelių ar bakterijų sukeltos infekcijos arba kitos oportunistinės infekcijos ir sepsis, kurios gali būti pavojingos gyvybei.

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei gydymo Remsima metu atsiranda infekcijos požymių. Tai karščiavimas, kosulys, į gripą panašūs simptomai, prasta savijauta, paraudusi arba karšta oda, žaizdos ar dantų sutrikimai. Gydytojas gali patarti laikinai nutraukti gydymą Remsima.

### Tuberkuliozė (TB)

- Labai svarbu pasakyti savo gydytojui, jei kada nors sirgote TB ar turėjote artimų kontaktų su žmonėmis, sirgusiais arba sergančiais TB.
- Gydytojas ištirs, ar Jūs nesergate TB. Buvo gauta pranešimų, kad TB susirgo Remsima gydyti pacientai, netgi gydomi vaistais nuo TB. Šių tyrimų rezultatus gydytojas įrašys į Ispėjamąją paciento kortelę.
- Jei gydytojas mano, kad Jums, vartojant Remsima, yra rizika susirgti TB, Jums gali būti paskirti vaistai TB gydyti.

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei vartojant Remsima pasireiškia TB požymiai. Tai nepraeinantis kosulys, svorio netekimas, nuovargis, karščiavimas, prakaitavimas naktį.

### Hepatito B virusas (HBV)

- Prieš vartodami Remsima, pasakykite savo gydytojui, jei Jūs esate HBV nešiotojas arba sergate ar sirgote hepatitu B.
- Jeigu manote, kad Jums galėtų kilti pavojus užsikrėsti HBV, pasakykite savo gydytojui.
- Gydytojas ištirs Jus dėl HBV infekcijos.
- Gydymas NNF blokatoriais, tokiais kaip Remsima, gali sukelti hepatito B viruso atsinaujinimą pacientams, nešiojantiems šį virusą, kuris kai kuriais atvejais gali būti pavojingas gyvybei.

### Širdies sutrikimai

- Pasakykite gydytojui, jei Jums yra širdies sutrikimų, tokių kaip nesunkus širdies nepakankamumas.
- Gydytojas pageidaus atidžiai stebėti Jūsų širdies funkciją.

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei vartojant Remsima atsiranda naujų ar pasunkėjo buvę širdies nepakankamumo požymiai. Tai dusulys ar pėdų tinimas.

### Vėžys ir limfoma

- Prieš pradėdami vartoti Remsima, pasakykite savo gydytojui, jei sergate ar kada nors sirgote limfoma (kraujo vėžio atmaina) ar kita navikine liga.
- Pacientams, ilgai sergantiems sunkiu reumatoidiniu artritu, gali būti didesnė nei vidutinė rizika susirgti limfoma.
- Remsima vartojantys vaikai ir suaugusieji gali turėti didesnę riziką susirgti limfoma ar kita navikine liga.
- Kai kurie NNF blokatoriais, įskaitant Remsima, gydyti pacientai susirgo reta vėžio forma, vadinama hepatosplenine T-ląstelių limfoma. Dauguma šių pacientų buvo paaugliai arba jauni suaugę vyrai ir dauguma jų sirgo arba Krono liga, arba opiniu kolitu. Šio tipo vėžys

dažniausiai baigėsi mirtimi. Beveik visi šie pacientai be NNF blokatoriaus buvo gydyti dar ir azatioprinu ar 6-merkaptopurinu.

- Kai kurie infliksimabu gydyti pacientai susirgo tam tikros formos odos vėžiu. Gydomo metu arba po jo pabaigos pastebėję bet kokių odos išvaizdos pokyčių ar išaugų ant odos, pasakykite savo gydytojui.
- Kai kurios reumatoidiniu artritu sirgusios ir Remsima gydytos moterys susirgo gimdos kaklelio vėžiu. Remsima vartojančioms moterims, įskaitant vyresnes nei 60 metų amžiaus, gydytojas gali rekomenduoti tęsti reguliarią patikrą dėl gimdos kaklelio vėžio.

#### Plaučių liga arba intensyvus rūkymas

- Prieš pradėdami vartoti Remsima, pasakykite savo gydytojui, jei sergate plaučių liga, vadinama lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) arba daug rūkote.
- Pacientams, sergantiems LOPL bei pacientams, kurie daug rūko, gydomiems Remsima, gali būti padidėjusi rizika susirgti vėžiu.

#### Nervų sistemos ligos

- Prieš pradėdami vartoti Remsima, pasakykite savo gydytojui, jei turite arba kada nors turėjote problemų, kurios gali paveikti Jūsų nervų sistemą. Tai išsėtinė sklerozė, *Guillan-Barre* sindromas, jei Jums būna priepuoliai ar buvo diagnozuotas „regos nervo uždegimas“. Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei vartojant Remsima atsiranda nervų ligos simptomų. Tai regėjimo pokyčiai, rankų ir kojų silpnumas, bet kurios kūno dalies sustingimas ar dilgčiojimas.

#### Nenormalios angos odoje

- Prieš pradėdami vartoti Remsima, pasakykite savo gydytojui, jei Jums yra nenormalių angų odoje (fistulių).

#### Skiepai

- Pasitarkite su savo gydytoju, jei Jus neseniai skiepijo ar Jums reikės skiepytis.
- Vartojant Remsima, negalima skiepyti tam tikromis vakcinomis.
- Skiepijimas kai kuriomis vakcinomis gali sukelti infekcines ligas. Jeigu nėštumo metu vartojote Remsima, infekcinių ligų pavojus Jūsų naujagimiui gali būti padidėjęs iki šešių mėnesių po gimimo. Būtinai pasakykite savo kūdikio gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui apie tai, kad vartojate Remsima, ir jis nuspręs, kada ir kokia vakcina galima skiepyti Jūsų kūdikį, įskaitant gyvąsias vakcinas, tokias kaip BCG (nuo tuberkuliozės). Daugiau informacijos rasite skyriuje „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

#### Infekcinės kilmės vaistinės medžiagos

- Pasitarkite su savo gydytoju, jeigu neseniai buvote gydytas arba Jus planuojama gydyti infekcinės kilmės vaistine medžiaga (pvz., BCG, kurią instiliuojant gydomas vėžys).

#### Chirurginės operacijos ar odontologijos procedūros

- Pasakykite savo gydytojui, jei Jums bus atliekama chirurginė operacija ar odontologinė procedūra.
- Pasakykite chirurgui ar odontologui, kurie atliks procedūrą, kad vartojate Remsima ir parodykite jiems Ispėjimąją paciento kortelę.

#### **Vaikams ir paaugliams**

Aukščiau pateikta informacija taip pat tinka vaikams ir paaugliams. Be to:

- Kai kuriems vaikams ir paaugliams, vartojusiems NNF-blokatorius, tokius kaip Remsima, išsivystė vėžys, įskaitant neįprasto tipo, kartais nulėmęs mirtį.
- Vartojant Remsima vaikams infekcijos pasireiškė dažniau nei suaugusiems pacientams.
- Vaikus reikia paskiepyti rekomenduojamomis vakcinomis prieš pradėdant juos gydyti Remsima.

Remsima gali būti skiriamas tik tiems vaikams, kurie gydomi nuo Krono ligos arba opinio kolito. Šie vaikai turi būti 6 metų amžiaus ar vyresni.

Jei abejojate, ar Jums yra bent viena iš aukščiau paminėtų būklių, pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Remsima.

### **Kiti vaistai ir Remsima**

Pacientai, kurie serga uždegiminėmis ligomis, jau vartoja vaistų šioms ligoms gydyti. Šie vaistai patys gali sukelti šalutinį poveikį. Gydytojas Jums patars, kokių kitų vaistų vartojimą tęsti vartojant Remsima.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, taip pat kitų vaistų Krono ligai, opiniam kolitui, reumatoidiniam artritui, ankilozuojančiam spondilitui, psoriaziniam artritui ar psoriazei gydyti arba be recepto įsigytų vaistų, įskaitant vitaminus ar augalinius vaistinius preparatus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jei vartojate:

- Vaistų, veikiančių imuninę sistemą.
- Kineret (kuriame yra anakinros). Remsima negalima vartoti kartu su Kineret.
- Orencia (kuriame yra abataceptos). Remsima negalima vartoti kartu su Orencia.

Gydymo Remsima metu Jums negalima skiepytis gyvosiomis vakcinomis. Jeigu vartojote Remsima nėštumo metu, prieš skiepijant kūdikį bet kokia vakcina pasakykite savo kūdikio gydytojui ir kitiems Jūsų vaiku besirūpinantiems sveikatos priežiūros specialistams apie gydymąsi Remsima nėštumo metu.

Jeigu abejojate, ar Jums tinka bent vienas minėtų teiginių, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Remsima.

### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

- Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Remsima nerekomenduojama vartoti nėštumo metu.
- Venkite pastoti gydymo Remsima metu ir 6 mėnesius pabaigus gydymą. Būtinai tuo metu naudokite kontracepcijos priemones.
- Žindyti negalima vartojant Remsima ir 6 mėnesius po paskutinio Remsima vartojimo.
- Jeigu Jūs vartojote Remsima nėštumo metu, pavojus susirgti infekcine liga Jūsų kūdikiui gali būti didesnis.
- Prieš skiepijant Jūsų kūdikį bet kokia vakcina, būtinai pasakykite jo gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui apie tai, kad vartojate Remsima. Jeigu vartojote Remsima nėštumo metu, BCG vakcina (nuo tuberkuliozės), suleista Jūsų kūdikiui per 6 mėnesius po gimimo, gali sukelti infekcinę ligą su sunkiomis komplikacijomis, įskaitant mirtį. Gyvosiomis vakcinomis, pvz., BCG, Jūsų kūdikio negalima skiepyti 6 mėnesius po gimimo. Daugiau informacijos rasite poskyryje „Skiepai“.
- Nėštumo metu Remsima gydytų moterų kūdikiams yra pastebėta labai sumažėjusio baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus atvejų. Jeigu Jūsų kūdikis nuolat karščiuoja arba serga infekcinėmis ligomis, nedelsdami susisieki su savo kūdikio gydytoju.

### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Remsima gebėjimo vairuoti, naudotis įrankiais ar valdyti mechanizmus veikti neturėtų. Jeigu po Remsima infuzijos jaučiate galvos svaigulį, nevairuokite ir nevaldykite jokių įrankių ar mechanizmų.

### **Remsima sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### 3. Kaip bus skiriamas Remsima

#### Kaip bus skiriamas Remsima

- Remsima Jums bus švirkščiamas gydytojo ar slaugytojos.
- Gydytojas arba slaugytoja paruoš Remsima injekcinį tirpalą.
- Remsima tirpalas bus lėtai (per 2 valandas) švirkščiamas į vieną Jūsų venų. Dažniausiai tai būna rankos vena. Tai vadinama „intravenine infuzija“ arba lašiniu. Po trečiosios infuzijos Jūsų gydytojas gali nuspręsti Remsima sulašinti per 1 valandą.
- Jūs būsite stebimas, kol bus atliekama Remsima infuzija ir 1-2 valandas po jos.

#### Kiek bus skiriama Remsima

- Gydytojas paskirs Jums dozę (mg) ir nustatys, kaip dažnai jums bus skiriamas Remsima. Tai priklausys nuo Jūsų ligos, kūno svorio ir atsako į gydymą Remsima.
- Žemiau pateiktoje lentelėje nurodoma, kaip dažnai Jūs vartosite šį vaistą.

1-asis gydymo kursas	0 savaitių
2-asis gydymo kursas	2 savaitės po 1-ojo gydymo kurso
3-asis gydymo kursas	6 savaitės po 1-ojo gydymo kurso
Tolimesnis gydymas	Priklausomai nuo Jūsų ligos kas 6-8 savaites

#### Reumatoidinis artritas

Rekomenduojama dozė yra 3 mg kiekvienam kūno masės kilogramui.

#### Psoriazinis artritas, ankilozinis spondilitas (Bechterevo liga), psoriazė, opinis kolitas ir Krono liga

Rekomenduojama dozė yra 5 mg kiekvienam kūno masės kilogramui.

#### Vartojimas vaikams ir paaugliams

Vaikams (6 metų ir vyresniems), gydomiems nuo Krono ligos arba opinio kolito, rekomenduojama dozė yra tokia pati kaip ir suaugusiems.

#### Ką daryti pavartojus per didelę Remsima dozę?

Šis vaistas leidžiamas gydytojo ar slaugytojos, todėl nėra tikėtina, kad jo bus suleista per daug. Nėra žinoma apie šalutinį poveikį perdozavus Remsima.

#### Pamiršus pavartoti Remsima

Jei pamiršote arba praleidote Jums paskirtą Remsima infuziją, kuo skubiau susitarkite dėl kitos infuzijos.

Jei kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dažniausiai jis yra silpnas arba vidutinio stiprumo. Tačiau kai kuriems pacientams šalutinis poveikis gali būti sunkus ir jį gali reikėti gydyti. Šalutinis poveikis taip pat gali atsirasti po to, kai gydymas Remsima buvo nutrauktas.

#### Nedelsdami praneškite gydytojui, jeigu pastebėjote nors vieną šių reiškinių:

- **Alerginės reakcijos požymiai**, tokie kaip veido, lūpų, burnos arba ryklės tinimas, dėl ko sunku kvėpuoti arba ryti, odos bėrimas, pūklės, rankų, kojų ar kulkšnių tinimas. Alerginė reakcija gali pasireikšti per 2 valandas nuo infuzijos arba vėliau. Daugiau alerginės reakcijos požymių gali pasireikšti per 12 dienų po infuzijos ir tai yra raumenų skausmas, karščiavimas, sąnarių ar žandikaulio skausmas, gerklės ar galvos skausmas

- **Širdies sutrikimo požymiai**, tokie kaip skausmas ar nemalonus jutimas krūtinėje, rankos skausmas, skrandžio skausmas, dusulys, nerimas, svaigulys, galvos sukimasis, alpulys, prakaitavimas, pykinimas, vėmimas, plazdėjimas ar daužymasis krūtinėje, dažnas ar retas širdies ritmas ir (arba) pėdų tinimas
- **Infekcijos (taip pat TB) požymiai**, tokie kaip karščiavimas, nuovargis, (nuolatinis) kosulys, dusulys, į gripą panašūs simptomai, svorio netekimas, prakaitavimas naktį, viduriavimas, žaizdos, dantų sutrikimai ar deginimo pojūtis šlapinantis
- **Plaučių sutrikimo požymiai**, tokie kaip kosulys, sunkumas kvėpuojant ar sunkumas krūtinėje
- **Nervų sistemos sutrikimų požymiai (įskaitant akių sutrikimus)**, tokie kaip priepuoliai, bet kurios kūno dalies dilgčiojimas ar sustingimas, silpnumas rankose ir kojose, regėjimo pokyčiai, tokie kaip dvejinimasis akyse ar kiti akių sutrikimai
- **Kepenų sutrikimų požymiai**, tokie kaip odos ar akių pageltimas, tamsiai ruda šlapimo spalva ar skausmas viršutinėje dešinėje pilvo dalyje, karščiavimas
- **Imuninės sistemos sutrikimo, vadinamo vilklige, požymiai**, tokie kaip sąnarių skausmas ar skruostų, rankų bėrimas, jautrumas saulei
- **Mažo kraujo ląstelių kiekio požymiai**, tokie kaip nepraeinantis karščiavimas, lengviau nei įprastai atsirandančios kraujosruvos ir kraujavimas ar išbalimas

Nedelsdami pasakykite savo gydytojui, jei pastebite nors vieną minėtų požymių.

**Labai dažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):**

- Skrandžio skausmas, pykinimas
- Virusinė infekcija, tokia kaip lūpų pūslelinė arba gripas
- Viršutinių kvėpavimo takų infekcija, tokia kaip sinusitas
- Galvos skausmas
- Šalutinis poveikis dėl infuzijos
- Skausmas.

**Dažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):**

- Kepenų veiklos pakitimai, kepenų fermentų kiekio padidėjimas (stebimas kraujo tyrime)
- Plaučių ir krūtinės infekcijos, tokios kaip bronchitas ar pneumonija
- Sunkumas ar skausmas kvėpuojant, krūtinės skausmas
- Kraujavimas į skrandį ar žarnas, viduriavimas, nevirškinimas, rėmens graužimas, vidurių užkietėjimas
- Dilgėlinės tipo bėrimas (pūklės), niežintis išbėrimas ar sausa oda
- Pusiausvyros sutrikimai ar galvos svaigimas
- Karščiavimas, padidėjęs prakaitavimas
- Kraujotakos sutrikimai, tokie kaip kraujospūdžio padidėjimas arba sumažėjimas
- Kraujosruva, karščio pylimai ar kraujavimas iš nosies, šilta, paraudusi oda (karščio pliūpsniai)
- Nuovargis ar silpnumas
- Bakterinės infekcijos, tokios kaip kraujo užkrėtimas, odos pūlinys ar odos infekcija (celiulitas)
- Kraujo pakitimai, tokie kaip anemija ar mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius
- Patinę limfmazgiai
- Depresija, miego sutrikimai
- Akių pakitimai, įskaitant akių paraudimą ir infekciją
- Greitas širdies plakimas (tachikardija) ar smarkus širdies plakimas (palpitacijos)
- Sąnarių, raumenų ar nugaros skausmas
- Šlapimo takų infekcija
- Žvynelinė, odos pakitimai, tokie kaip egzema ar plaukų slinkimas
- Injekcijos vietos reakcijos, tokios kaip skausmas, patinimas, paraudimas ar niežėjimas
- Šaltkrėtis, skysčių kaupimasis po oda, dėl ko ji patinsta
- Nutirpimo ar dilgsėjimo jutimas.

**Nedažni šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):**

- Kraujotakos nepakankamumas, venos patinimas
- Odos pakitimai, tokie kaip pūslės, karpos, nenormali odos spalva ar pigmentacija, ar lūpu tinimas
- Sunkios alerginės reakcijos (pvz., anafilaksija), imuninės sistemos sutrikimas, vadinamas vilklige, alerginė reakcija į svetimus baltymus
- Ilgesnis žaizdų gijimas
- Tulžies pūslės ar kepenų patinimas (hepatitas), kepenų pažeidimas
- Užmaršumas, irzlumas, sumišimas, nervingumas
- Akių sutrikimai, tokie kaip neaiškus ar susilpnėjęs regėjimas, paburkusios akys, miežis
- Širdies nepakankamumo pasireiškimas ar pablogėjimas, retas pulsas
- Alpimas
- Traukuliai, nervų sistemos sutrikimai
- Žarnų prakiurimas ar užsikimšimas, skrandžio skausmas ar spazmai
- Kasos patinimas (pankreatitas)
- Grybelinės infekcijos, tokios kaip mielių grybelio sukelta infekcija
- Plaučių pakitimai (tokie kaip pabrinkimas)
- Skysčių kaupimasis aplink plaučius (pleuros efuzija)
- Inkstų infekcijos
- Sumažėjęs trombocitų skaičius, per didelis baltųjų kraujo kūnelių skaičius
- Makšties infekcijos.

**Reti šalutiniai poveikiai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):**

- Tam tikras kraujo vėžys (limfoma)
- Kraujas nepakankamai aprūpina organizmą deguonimi, kraujotakos sutrikimai, tokie kaip kraujagyslių susiaurėjimas
- Smegenų dangalo uždegimas (meningitas)
- Infekcijos dėl nusilpusios imuninės sistemos
- Hepatito B infekcija, jei hepatitu B sirgote praeityje
- Nenormalus audinių patinimas ar augimas
- Smulkių kraujagyslių patinimas (vaskulitas)
- Imuninis sutrikimas, galintis pažeisti plaučius, odą ar limfmazgius (toks kaip sarkoidozė)
- Susidomėjimo ar emocijų trūkumas
- Sunkios odos ligos, tokios kaip toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso ir Džonsono sindromas ar daugiaformė eritema, odos liga, tokia kaip odos šunvotės
- Sunkūs nervų sistemos sutrikimai, tokie kaip skersinis mielitas, į išsėtinę sklerozę panaši liga, regos nervo uždegimas ar *Guillan-Barre* sindromas
- Skysčio kaupimasis aplink širdies sienelę (skystis perikardo ertmėje)
- Sunkios plaučių ligos (tokios kaip intersticinė plaučių liga)
- Melanoma (tam tikro tipo odos vėžys)
- Gimdos kaklelio vėžys
- Mažas kraujo ląstelių skaičius, įskaitant labai sumažėjusį baltųjų kraujo ląstelių skaičių.

**Kiti šalutiniai poveikiai (dažnis nežinomas):**

- Vaikų ir suaugusiųjų vėžys
- Reta kraujo vėžio forma (hepatospleninė T-ląstelių limfoma), dažniausiai pasireiškianti jauniems žmonėms
- Kepenų nepakankamumas
- Merkelio ląstelių karcinoma (tam tikro tipo odos vėžys)
- Būklės, vadinamos dermatomiozitu (pasireiškia odos išbėrimu, lydimu raumenų silpnumo), pablogėjimas
- Laikinas regėjimo praradimas infuzijos metu ar per 2 valandas po jos

- „Gyvųjų“ vakcinų suleidimas gali paskatinti infekciją, kurią sukeltų vakcinoje esantys „gyvi“ virusai arba bakterijos (jeigu Jūsų imuninė sistema yra nusilpusi).

### **Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams**

Šalutiniai poveikiai Krono ligai gydyti infliksimabo vartojusiems vaikams šiek tiek skyrėsi nuo šalutinių poveikių, pasireiškusių Krono ligai gydyti infliksimabo vartojusiems suaugusiems pacientams. Vaikams dažniau pasireiškė šie šalutiniai poveikiai: sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (anemija), kraujas išmatose, sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius (leukopenija), paraudimas ar kaitimas (karščio pylimas), virusinės infekcijos, sumažėjęs neutrofilų, kurie yra baltosios kraujo ląstelės, kovojančios su infekcija, skaičius (neutropenija), kaulo lūžis, bakterinė infekcija ir kvėpavimo takų alerginės reakcijos.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Remsima**

Įprastai Remsima laikys sveikatos priežiūros specialistai. Laikymo sąlygos, jei Jums prireiktų, yra:

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant etiketės ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C -8 °C).
- Be to, šį vaistą gamintojo dėžutėje galima laikyti ne šaldytuve, tačiau ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ir ne daugiau kaip vieną trumpesnę nei šešių mėnesių laikotarpį. Šiuo atveju vaistą vėl padėti į šaldytuvą saugojimui negalima. Naują galiojimo datą užrašykite ant dėžutės (metai/mėnuo/diena). Nesuvartojus iki naujosios tinkamumo laiko pabaigos datos arba iki ant dėžutės nurodyto tinkamumo laiko pabaigos, pasirenkant ankstesnę datą, šį vaistą išmeskite.
- Rekomenduojama infuzijai paruoštą Remsima sulašinti kuo greičiau (per 3 valandas). Tačiau, jei tirpalas yra paruoštas steriliomis sąlygomis, jis gali būti laikomas 24 valandas šaldytuve (2 °C - 8 °C).
- Tirpalo negalima vartoti, jei pakitusi jo spalva ar yra matomų dalelių.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **Remsima sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra infliksimabas. Kiekviename flakone yra 100 mg infliksimabo. Kiekviename mililitre paruošto vartoti tirpalo yra 10 mg infliksimabo.
- Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, polisorbatas 80, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio fosfatas dihidratas.

### **Remsima išvaizda ir kiekis pakuotėje**

Tiekiami stikliniai flakonai su Remsima milteliais koncentratui infuziniam tirpalui. Milteliai yra balti. Remsima pakuotėje būna 1, 2, 3, 4 arba 5 buteliukai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **Rinkodaros teisės turėtojas**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1051 Budapest  
Bajcsy-Zsilinszky út 12., 4. em. 410.  
Vengrija

**Gamintojas**

Biotec Services International Ltd.  
Biotec House,  
Central Park  
Western Avenue  
Bridgend Industrial Estate  
Bridgend, CF31 3RT  
Jungtinė Karalystė

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

**België/Belgique/Belgien**

Mundipharma CVA  
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

**България**

EGIS Bulgaria EOOD  
Тел.: + 359 2 987 6040  
office@egis.bg

**Česká republika**

EGIS Praha, spol. s r.o.  
Tel: + 420 227 129 111  
egispraha@egispraha.cz

**Danmark**

Orion Pharma A/S  
Tlf: + 45 49 12 66 00

**Deutschland**

Mundipharma GmbH  
Tel: + 49 6431 7010

**Eesti**

Orion Pharma Eesti OÜ  
Tel: + 372 6 644 550

**Ελλάδα**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Τηλ: + 36 1 231 0493  
adam.mattyus@kinstellar.com

**España**

KERN PHARMA, S.L.  
Tel: + 34 93 700 25 25

**France**

Biogaran  
Tél: + 33 (0) 800 970 109

**Lietuva**

EGIS Pharmaceuticals PLC atstovybė  
Tel: +370 5231 4658  
vilnius@egis.lt

**Luxembourg/Luxemburg**

Mundipharma CVA,  
Tél/Tel: + 32 15 45 1180

**Magyarország**

Egis Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: + 36 1 803 5555  
mailbox@egis.hu

**Malta**

Medical Logistics Ltd.  
Tel: + 356 2755 9990  
mgatt@medicallogisticsltd.com

**Nederland**

Mundipharma Pharmaceuticals B.V.  
Tel: + 31 33 450 8270

**Norge**

Orion Pharma AS  
Tlf: + 47 40 00 42 10

**Österreich**

Astro-Pharma GmbH  
Tel.: +43 1 97 99 860  
office@astro-pharma.at

**Polska**

EGIS Polska Dystrybucja Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 417 9200  
repcja@egis.pl

**Portugal**

PharmaKERN Portugal – Produtos  
Farmacêuticos, Sociedade Unipessoal, Lda.  
Tel: + 351 214 200 290

**Hrvatska**

OKTAL PHARMA d.o.o.  
Tel: + 385 1 6595 777  
oktal-pharma@oktal-pharma.hr

**Ireland**

Pinewood Laboratories Limited  
Tel: + 1 800 812 674

**Ísland**

Portfarma ehf  
Sími: + 354 534 4030

**Italia**

Mundipharma Pharmaceuticals srl  
Tel: + 39 02 3182881

**Κύπρος**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Τηλ: + 36 1 231 0493  
adam.mattyus@kinstellar.com

**Latvija**

EGIS Pharmaceuticals PLC pārstāvniecības  
Tel: + 371 676 13 859  
office@egis.lv

**România**

Egis Pharmaceuticals PLC Romania  
Tel: + 40 21 412 0017  
office@egis.ro

**Slovenija**

OPH Oktal Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 1 519 29 22  
info@oktal-pharma.si

**Slovenská republika**

Egis Slovakia spol.s r.o.  
Tel: + 421 2 3240 9422  
info@egis.sk

**Suomi/Finland**

Orion Pharma  
Puh/Tel: + 358 10 4261

**Sverige**

Orion Pharma AB  
Tel: + 46 8 623 64 40

**United Kingdom**

Napp Pharmaceutical Group  
Tel: + 44 1223 424444

**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

---

## **TOLIAU PATEIKTA INFORMACIJA SKIRTA TIK SVEIKATOS PRIEŽIŪROS SPECIALISTAMS:**

### ***Vartojimo ir tvarkymo instrukcija – laikymo sąlygos***

Laikyti 2 °C-8 °C temperatūroje.

Ne daugiau kaip vieną trumpesnę nei 6 mėnesiai laikotarpį, bet ne ilgiau kaip iki gamintojo nustatytos tinkamumo laiko pabaigos, Remsima galima laikyti 25 °C ar žemesnėje temperatūroje. Naujasis tinkamumo laikas turi būti užrašytas ant dėžutės. Išimto iš šaldytuvo Remsima padėti atgal į šaldytuvą laikymui draudžiama.

### ***Vartojimo ir tvarkymo instrukcija - ruošimas, skiedimas ir skyrimas***

1. Turi būti apskaičiuota reikiama Remsima dozė ir flakonų skaičius. Kiekviename Remsima flakone yra 100 mg infliksimabo. Turi būti apskaičiuotas visas reikiamas praskiesto Remsima tūris.
2. Aseptinėmis sąlygomis kiekvieną Remsima flakoną reikia praskiesti 10 ml injekcinio vandens, naudojant švirkštą su 21 dydžio (0,8 mm) ar mažesne adata. Apsauginis gaubtelis nuo flakono turi būti nuimtas ir dangtelis nušluostytas tamponu, suvilgytu 70 % spirito tirpalu. Švirkšto adata turi būti įkišta į flakoną pro guminio kamštelio centrą ir injekcinio vandens čiurkšlė turi būti nukreipta į stiklinio flakono sienelę. Flakoną su tirpalu reikia švelniai pasukti, kad ištirtų milteliai. Negalima ilgai ar energingai purtyti flakono. **FLAKONO NEGALIMA KRATYTI.** Skiedžiant tirpalą gali susidaryti putos. Praskiestas tirpalas turi pastovėti 5 minutes. Tirpalas turi būti bespalvis arba šviesiai gelsvas ir opalinis. Tirpale gali atsirasti šiek tiek skaidrių dalelių, nes infliksimabas yra baltymas. Tirpalo negalima vartoti, jei yra neskaidrių dalelių, pakitusi spalva arba yra pašalinių dalelių.
3. Reikiamas ištirpinto Remsima tirpalo tūris turi būti praskiestas iki 250 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido infuziniu tirpalu. Nenaudokite jokio kito skiediklio ištirpintam Remsima tirpalui atskiesti. Tai galima padaryti išsiurbus 9 mg/ml (0,9 %) infuzinio natrio chlorido tirpalo iš 250 ml talpos stiklinio butelio arba infuzinio maišo tiek, kiek yra ištirpinto Remsima. Reikiamas ištirpinto Remsima tirpalo tūris turi būti lėtai supilamas į 250 ml infuzijos butelį arba maišą ir švelniai sumaišomas.
4. Infuzinis tirpalas turi būti sulašintas ne greičiau kaip per rekomenduojamą laiką (žr. 3 skyrių). Naudoti galima tik infuzinę sistemą su įtaisytu steriliu, nepirogenišku, sujungiančiu nedaug baltymų filtru (porų skersmuo 1,2 μm arba mažesnis). Vaiste nėra konservantų, todėl rekomenduojama infuzinį tirpalą pradėti leisti kuo greičiau, per 3 valandas ištirpinus ir praskiedus. Jei tirpinama ir skiedžiama aseptinėmis sąlygomis ir tirpalas laikomas 2°C - 8 °C temperatūroje, Remsima infuzinį tirpalą galima vartoti 24 valandas. Negalima laikyti jokios nesuvaldytos infuzinio tirpalo dalies kartotinei infuzijai.
5. Prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar nepakito Remsima spalva ir ar jame nėra pašalinių dalelių. Naudoti negalima, jei yra neskaidrių dalelių, pakitusi spalva arba yra kitokių pašalinių dalelių.
6. Nesuvaldytą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.