

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Remsima 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg infliximab injekciós üvegenként\*. Feloldás után az oldat milliliterenként 10 mg infliximabot tartalmaz.

\*Az infliximab egy kiméra jellegű humán-murin IgG1 monoklonális antitest, melyet egér eredetű hybridoma sejtekben, rekombináns DNS-technológiával állítottak elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz).

A por fehér színű.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

#### Rheumatoid arthritis

A Remsima metotrexáttal kombinálva javallott a jelek és tünetek csökkentésére és a fizikális funkcióik javítására olyan felnőtt betegeknek:

- akik esetében a betegséget befolyásoló reuma elleni szerekkel (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) végzett kezelés, beleértve a metotrexáttal való kezelést is, nem volt eredményes.
- akiknél a súlyos fokú, aktív és progresszív betegséget korábban nem kezelték metotrexáttal vagy más DMARD-okkal.

Ezekben a betegcsoportokban röntgenvizsgálattal igazoltan csökkent az ízületi károsodás előrehaladásának üteme (lásd 5.1 pont).

#### Felnőttkori Crohn-betegség

A Remsima javallott:

- közepes és súlyos fokú, aktív Crohn-betegség kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak a megfelelő mértékű és időtartamú kortikoszteroid és/vagy immunszuppresszív kezelésre, vagy azon betegeknek, akiknél intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll fenn e kezelésekkkel szemben.
- a fisztulaképződéssel járó, aktív Crohn-betegség kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak a megfelelő mértékű és időtartamú hagyományos kezelésre (beleértve az antibiotikum-terápiát, drenázst és immunszuppresszív terápiát).

#### Gyermekekori Crohn-betegség

A Remsima javallott súlyos fokú, aktív Crohn-betegség kezelésére 6 és 17 éves kor közötti gyermekeknek és serdülőknek, akik nem reagáltak a hagyományos kezelésre, beleértve a kortikoszteroid, az immunmoduláns és az elsődleges étrendi kezelést, illetve akiknél intolerancia vagy

orvosi ellenjavallat áll fenn e kezelésekkel szemben. Az infliximabot csak hagyományos immunszuppresszív kezeléssel kombinálva vizsgálták.

### Colitis ulcerosa

A Remsima javallott közepesen súlyos-súlyos aktív colitis ulcerosa kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre, beleértve a kortikoszteroidokat, a 6-merkaptopurint (6-MP) vagy az azatioprint (AZA), vagy azon betegeknek, akiknél intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll fenn e kezelésekkel szemben.

### Gyermekekori colitis ulcerosa

A Remsima a súlyos fokú, aktív colitis ulcerosa kezelésére javallott azoknál a 6 és 17 év közötti gyermekeknél és serdülőknél, akik nem megfelelően reagáltak a kortikoszteroidokat és 6-MP-t vagy AZA-t magában foglaló hagyományos kezelésre, vagy akiknél intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll fenn e kezelésekkel szemben.

### Spondylitis ankylopoetica

A Remsima javallott súlyos, aktív spondylitis ankylopoetica kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre.

### Arthritis psoriatica

A Remsima javallott aktív és progresszív arthritis psoriatica kezelésére felnőtt betegeknek, amennyiben a korábbi DMARD-kezelésre adott reakció nem volt megfelelő.

A Remsima-t

- metotrexáttal kombinálva
- vagy azoknak a betegeknek, akik nem tolerálják a metotrexátot, vagy akiknek a metotrexát ellenjavallt, önmagában kell adni.

Mint ahogyan ezt a betegség poliarticularis, szimmetrikus altípusában szenvedő betegeknél röntgenvizsgálattal kimutatták, az infliximab javítja az arthritis psoriaticában szenvedő betegek fizikális funkcióját, és lassítja a perifériás ízületi károsodás progresszióját (lásd 5.1 pont).

### Psoriasis

A Remsima javallott közepsúlyos-súlyos plakkos psoriasis kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak, vagy akiknél ellenjavallat, illetve intolerancia áll fenn más szisztémás kezelésekkel szemben, mint például ciklosporin, metotrexát vagy pszoralen ultraibolya A (PUVA) (lásd 5.1 pont).

## **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A Remsima-kezelést csak olyan képzett orvos kezdheti el és felügyelheti, aki jártas a rheumatoid arthritis, a gyulladásos bélbetegségek, a spondylitis ankylopoetica, az arthritis psoriatica vagy a psoriasis diagnosztizálásában és kezelésében. A Remsima-t intravénásan kell beadni. A Remsima infúziókat olyan képzett egészségügyi személyzet adhatja be, aki képzett az infúzióval kapcsolatos bármilyen probléma felismerésére. A Remsima-kezelésben részesülő betegnek át kell adni a betegájékoztatót és a beteglékeztető kártyát.

Remsima-kezelés alatt az egyidejűleg alkalmazott egyéb terápiákat, mint pl. kortikoszteroidok és immunszuppresszánsok adását, optimalizálni kell.

Fontos, hogy ellenőrizzük a termék címkéjét, és meggyőződjünk arról, hogy a helyes, előírt formát (intravénás vagy subcutan) alkalmazzuk a betegnél. A Remsima subcutan készítménye intravénásan nem, kizárólag subcutan injekció formájában adható be.

## Adagolás

### Felnőttek (≥ 18 év)

#### *Rheumatoid arthritis*

3 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 3 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten.

A Remsima-t metotrexáttal együtt kell adni.

A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a klinikai válasz általában 12 hetes kezelésen belül kialakul. Amennyiben egy beteg reakciója nem kielégítő, vagy ez idő után már nem reagál a kezelésre, megfontolható a lépésenkénti, kb 1,5 mg/ttkg-onkénti dóziszemelés, maximum 7,5 mg/ttkg-ig, 8 hetente. Alternatívaként megfontolható 3 mg/ttkg alkalmazása akár 4 hetenkénti gyakorisággal. Amennyiben a kezelésre adott reakció megfelelő volt, a beteget a kiválasztott adaggal, illetve gyakorisággal kell tovább kezelni. A kezelés további folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akiknél az első 12 héten belül, illetve a dózismódosítást követően egyértelmű terápiás előny nem mutatkozik.

#### *Közepes és súlyos fokú, aktív Crohn-betegség*

5 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. héten. Amennyiben a beteg 2 adag után nem reagál, további infliximab-kezelés nem adható. Az első infúzióra 6 héten belül nem reagáló betegek további infliximab-kezelését nem támasztják alá a rendelkezésre álló adatok.

Reagáló betegeknél a tovább folytatott kezelés alternatívái:

- Fenntartó kezelés: 5 mg/ttkg további infúzió az első infúzió után 6 héttel, majd ezt követően minden 8. héten, vagy
- Ismételt kezelés: 5 mg/ttkg infúzió, ha a betegség jelei és tünetei kiújulnak (lásd „Ismételt kezelés” bekezdést alább, valamint a 4.4 pont).

Bár összehasonlító adatok nem állnak rendelkezésre, olyan betegektől származó korlátozott mennyiségű adat, akik kezdetben reagáltak az 5 mg/ttkg adagra, de ez a válasz megszűnt, azt mutatja, hogy egyes betegek az adag emelésével újra reagálókká válhatnak (lásd 5.1 pont). A kezelés tovább folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akiknél dózismódosítás után sem mutatkozik terápiás előny.

#### *Fisztulaképződéssel járó, aktív Crohn-betegség*

5 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten. Ha a beteg nem reagál a 3 adagolást követően, további infliximab-kezelés nem adható.

Reagáló betegeknél a tovább folytatott kezelés lehetséges módjai:

- fenntartó kezelés: további 5 mg/ttkg-os infúziók 8 hetente, vagy
- ismételt kezelés: 5 mg/ttkg infúzió, ha a betegség jelei és tünetei kiújulnak, majd 5 mg/ttkg-os infúziók 8 hetente (lásd „Ismételt kezelés” bekezdést alább, valamint a 4.4 pont).

Bár összehasonlító adatok nem állnak rendelkezésre, olyan betegektől származó korlátozott mennyiségű adat, akik kezdetben reagáltak az 5 mg/ttkg adagra, de ez a válasz megszűnt, azt mutatja, hogy egyes betegek az adag emelésével újra reagálókká válhatnak (lásd 5.1 pont). A kezelés tovább folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akiknél dózismódosítás után sem mutatkozik terápiás előny.

Crohn-betegségben a betegség jeleinek és tüneteinek kiújulásakor alkalmazott ismételt kezelésre

vonatkozó tapasztalatok korlátozottak, és a tovább folytatott kezelés lehetséges módjainak előnyeire és kockázataira vonatkozó összehasonlító adatok nem állnak rendelkezésre.

#### *Colitis ulcerosa*

5 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten.

A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a klinikai válasz általában 14 hetes kezeléson belül, azaz 3 adag után kialakul. A kezelés tovább folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akiknél ezen idő alatt egyértelmű terápia előny nem mutatkozik.

#### *Spondylitis ankylopoetica*

5 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 6-8. héten. Ha a beteg nem reagál 6 héten belül (a 2. adag után), további infliximab-kezelés nem adható.

#### *Arthritis psoriatica*

5 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten.

#### *Psoriasis*

5 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten, majd ezután minden 8. héten. Ha a beteg nem reagál 14 hét után (a 4. adag után), további infliximab-kezelés nem adható.

#### *Ismételt kezelés Crohn-betegségben és rheumatoid arthritisben*

Ha a betegség jelei és tünetei kiújulnak, az utolsó infúziót követő 16 héten belül ismét lehet alkalmazni az infliximabot. Klinikai vizsgálatok során a késői típusú túlérzékenységi reakciók nem voltak gyakoriak és 1 évnél rövidebb infliximab-mentes időszak után jelentkeztek (lásd 4.4 és 4.8 pont). Több mint 16 hetes infliximab-mentes időszak után végzett ismételt kezelés biztonságossága és hatásossága nincs igazolva. Ez vonatkozik mind a Crohn-betegekre, mind pedig a rheumatoid arthritises betegekre.

#### *Ismételt kezelés colitis ulcerosában*

A 8 hetenkénti adagolástól eltérő ismételt kezelés hatásosságát és biztonságosságát nem állapították meg (lásd 4.4 és 4.8 pont).

#### *Ismételt kezelés spondylitis ankylopoeticában*

A 6-8 hetenkénti adagolástól eltérő ismételt kezelés hatásosságát és biztonságosságát nem állapították meg (lásd 4.4 és 4.8 pont).

#### *Ismételt kezelés arthritis psoriaticában*

A 8 hetenkénti adagolástól eltérő ismételt kezelés hatásosságát és biztonságosságát nem állapították meg (lásd 4.4 és 4.8 pont).

#### *Ismételt kezelés psoriasisban*

Egy 20 hetes intervallumot követő, egyetlen infliximab-adaggal psoriasisban végzett kezelésből származó korlátozott tapasztalatok az első indukciós kezeléshez képest csökkent hatásosságot és az enyhe-középsúlyos infúziós reakciók nagyobb gyakoriságát mutatták (lásd 5.1 pont).

A betegség fellángolását követően alkalmazott indukciós kezelés megismétlésével szerzett korlátozott tapasztalatok alapján az infúziós reakcióknak a 8-hetenként adott fenntartó kezelés esetén észleltekhez viszonyított gyakoribb előfordulására lehet következtetni, beleértve a súlyos reakciókat is (lásd 4.8 pont).

#### *Ismételt kezelés az egyes indikációkban*

Amennyiben a fenntartó kezelés megszakításra kerül, és a kezelés újbóli elkezdésére van szükség, az indukciós kezelés megismétlése nem ajánlott (lásd 4.8 pont). Ebben az esetben a Remsima-kezelést egyetlen dózis beadásával kell újra elkezdeni, amit a fent leírtak szerinti fenntartó kezelésnek kell követnie.

### Különleges betegcsoportok

#### Idősek ( $\geq 65$ év)

Idős betegeken specifikus infliximab-vizsgálatokat nem végeztek. A klinikai vizsgálatok során jelentős, korhoz köthető clearance, illetve megoszlási térfogatbeli eltéréseket nem tapasztaltak. Adagmódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont). Az idős betegek infliximab-kezelésének biztonságosságára vonatkozó további információkat lásd a 4.4 és 4.8 pontban.

#### Vese és/vagy májkárosodás

Az infliximabot ezekben a betegpopulációkban nem vizsgálták. Adagolási javaslat nem tehető (lásd 5.2 pont).

#### Gyermekek és serdülők

##### *Crohn-betegség (6 és 17 éves kor között)*

5 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten. A rendelkezésre álló adatok nem támasztják alá a további infliximab-kezelést a terápia első 10 hetében nem reagáló gyermekeknél és serdülőknél (lásd 5.1 pont).

A kedvező klinikai hatás fenntartása érdekében egyes betegeknél rövidebb adagolási intervallumra lehet szükség, míg másoknál hosszabb adagolási időköz is elég lehet. Azoknál a betegeknél, akiknél a rövidített adagolási időköz kevesebb, mint 8 hét, a mellékhatások kockázata nagyobb lehet. A rövidített adagolási intervallummal folytatott tartós terápiát gondosan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akiknél az adagolási időköz változása után a további terápiás haszon nem bizonyított.

Az infliximab biztonságosságát és hatásosságát 6 év alatti, Crohn-betegségben szenvedő gyermekek esetében nem vizsgálták. A jelenleg rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok leírása az 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem tehető javaslat 6 évesnél fiatalabb gyermekek esetében.

##### *Colitis ulcerosa (6 és 17 éves kor között)*

5 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten. A rendelkezésre álló adatok nem támasztják alá a további infliximab-kezelést a terápia első 8 hetében nem reagáló gyermekgyógyászati betegeknél (lásd 5.1 pont).

Az infliximab biztonságosságát és hatásosságát 6 év alatti, colitis ulcerosában szenvedő gyermekek esetében nem vizsgálták. A jelenleg rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok leírása az 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem tehető javaslat 6 évesnél fiatalabb gyermekek esetében.

##### *Psoriasis*

Az infliximab biztonságosságát és hatásosságát betöltött 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében psoriasis indikációban nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem tehető javaslat.

##### *Juvenilis idiopathiás arthritis, arthritis psoriatica és spondylitis ankylopoetica*

Az infliximab biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében juvenilis idiopathiás arthritis, arthritis psoriatica és spondylitis ankylopoetica indikációban nem

igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem tehető javaslat.

#### *Juvenilis rheumatoid arthritis*

Az infliximab biztonságosságát és hatásosságát betöltött 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében juvenilis rheumatoid arthritis indikációban nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8 és 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem tehető javaslat.

#### Az alkalmazás módja

Az infliximabot intravénásan kell beadni 2 órás időtartam alatt. Minden beteget, aki infliximab infúzióban részesül, az infúzió után legalább 1-2 órán át megfigyelés alatt kell tartani akut infúziós reakciók észlelése miatt. A sürgősségi ellátáshoz szükséges eszközöknek – úgymint adrenalin, antihisztaminok, kortikoszteroidok és endotrachealis tubus – rendelkezésre kell állniuk. Az infúziós reakciók kockázatának csökkentése érdekében a betegeket premedikációban lehet részesíteni, pl. antihisztaminnal, hidrokortizonnal és/vagy paracetammal, és csökkenteni lehet az infúzió sebességét, különösen akkor, ha korábban már fellépett infúziós reakció (lásd 4.4 pont).

#### Rövidített infúzió felnőtt indikációkban

Gondosan kiválasztott felnőtt betegek esetén, akik az indukciós fázis alatt legalább 3, kezdeti 2 órás infliximab infúziót toleráltak, és fenntartó kezelést kapnak, a rákövetkező infúziók során fontolóra vehető rövidebb, de legalább 1 órás beadási időtartam alkalmazása. Amennyiben infúziós reakció lép fel a rövidített infúzióval összefüggésben, a következő kezeléseknél fontolóra vehető egy alacsonyabb infúziós sebesség alkalmazása, amennyiben a terápia folytatódik. A 6 mg/ttkg-nál magasabb dózisu, rövidített infúziók hatását nem vizsgálták (lásd 4.8 pont).

Az elkészítésre és beadásra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával, más, egérfélékből származó fehérjével vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Tuberkulózisos vagy egyéb súlyos fertőzésben – mint például szepszis, tályog és opportunist fertőzés – szenvedő betegek (lásd 4.4 pont).

Közepes vagy súlyos fokú szívelégtelenségben (NYHA III/IV osztály) szenvedő betegek (lásd 4.4 és 4.8 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

#### Infúziós reakciók és túlérzékenység

Infliximab-kezeléssel kapcsolatban tapasztaltak akut infúziós reakciókat, mint például anafilaxiás sokkot és késleltetett túlérzékenységi reakciókat (lásd 4.8 pont).

Az akut infúziós reakció – az anafilaxiás reakciót is beleértve – kifejlődhet az infúzió beadásának ideje alatt (másodperceken belül), vagy néhány órával az infúzió beadását követően. Ha akut infúziós reakció lép fel, az infúzió beadását azonnal meg kell szakítani. A sürgősségi ellátáshoz szükséges eszközöknek – úgymint adrenalin, antihisztaminok, kortikoszteroidok és endotrachealis tubus –

rendelkezésre kell állniuk. A betegeket előkezelésben lehet részesíteni, pl. antihisztammal, hidrokortizonnal és/vagy paracetamollal az enyhe és átmeneti reakciók megelőzésére. Infliximabbal szembeni antitestek kialakulhatnak, ami együtt jár az infúziós reakciók gyakoribb megjelenésével. Az infúziós reakciók kis hányada súlyos allergiás reakció volt. Összefüggést figyeltek meg az infliximabbal szembeni antitestek kialakulása és a kezelésre való reagálás csökkent időtartama között is. Immunmodulánsok együttes adása összefüggésben áll az infliximabbal szembeni antitestek alacsonyabb incidenciájával és az infúziós reakciók csökkent gyakoriságával. Az immunmodulánsok együttes adásának hatása kifejezettebb volt az időszakosan kezelt betegek esetében, mint azoknál, akiket fenntartó kezelésben részesítettek. Azon betegek esetében, akiknél felfüggesztik az immunszuppresszánsok adását az infliximab-kezelés előtt vagy alatt, nagyobb az antitestek kialakulásának kockázata. Az infliximabbal szembeni antitestek nem mindig mutathatók ki a szérummintákban. Ha súlyos reakciók lépnek fel, tüneti kezelést kell alkalmazni, és tilos folytatni az infliximab-infúzió adását (lásd 4.8 pont).

Klinikai vizsgálatok során késleltetett túlérzékenységi reakciókról számoltak be. A rendelkezésre álló adatok arra engednek következtetni, hogy az infliximab-mentes időszak növekedésével fokozódik a késleltetett túlérzékenységi reakció jelentkezésének veszélye. A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy forduljanak azonnal orvoshoz, ha bármilyen késleltetett mellékhatást tapasztalnak (lásd 4.8. pont). Ha egy hosszabb periódus után a betegek ismételt kezelésben részesülnek, gondosan monitorozni kell őket a késleltetett túlérzékenységi reakció jeleinek és tüneteinek vonatkozásában.

### Fertőzések

A betegeket gondosan monitorozni kell a fertőzések – beleértve a tuberkulózist – vonatkozásában az infliximab-kezelés megkezdése előtt, az alatt és a kezelés befejezése után. Mivel az infliximab eliminációja 6 hónapig is eltarthat, a monitorozást ezen időszak alatt is folytatni kell. Tilos infliximabbal tovább kezelni a beteget, ha súlyos fertőzés vagy szepszis alakul ki.

Körültekintően kell eljárni, amikor az infliximab alkalmazását olyan beteg esetében tervezik, aki krónikus fertőzésben szenved vagy kórtörténetében visszatérő fertőzés szerepel, ideértve az egyidejűleg alkalmazott immunszuppresszív kezelést. A betegeket szükség szerint tájékoztatni kell a fertőzésekre vonatkozó lehetséges kockázati tényezőkről, azok elkerüléséről.

A tumornekrózis faktor alfa ( $TNF_{\alpha}$ ) gyulladást közvetít és módosítja a sejt immunválaszt. Kísérletes adatok szerint a  $TNF_{\alpha}$ -nak jelentős szerepe van az intracelluláris fertőzések legyőzésében. A klinikai tapasztalatok azt mutatják, hogy egyes, infliximabbal kezelt betegnél a szervezet fertőzéssel szembeni védekezőképessége meggyengül.

Megemlítendő, hogy a  $TNF_{\alpha}$  szuppressziója elfedheti a fertőzés tüneteit, mint például a lázat. A súlyos fertőzések atípusos klinikai megnyilvánulásainak, valamint a ritka és nem szokványos fertőzések típusos klinikai megnyilvánulásainak korai felismerése rendkívül fontos a diagnózis minél gyorsabb felállítása és a kezelés minél hamarabb történő elindítása szempontjából.

A  $TNF$ -gátlókkal kezelt betegek fogékonyabbak a súlyos fertőzések iránt.

Infliximabbal kezelt betegekben tuberkulózis, bakteriális fertőzés, a szepszist és a tüdőgyulladást is beleértve, invazív gomba, vírus és más oportunist fertőzések kialakulását észlelték. Ezek közül a fertőzések közül némelyik halálos kimenetelű volt; a leggyakrabban jelentett oportunist fertőzések, 5% feletti halálozási aránnyal, a pneumocystosis, a candidiasis, a listeriosis és az aspergillosis voltak.

Azokat a betegeket, akiknél új keletű fertőzés alakul ki az infliximab-kezelés során, szoros megfigyelés alatt kell tartani, és teljes kivizsgálásnak kell alávetni. Az infliximab adását abba kell hagyni, ha a betegnél súlyos fertőzés vagy szepszis lép fel, és megfelelő antimikrobás vagy gomba elleni kezelést kell kezdeni, ameddig a fertőzés meg nem szűnik.



## Tuberkulózis

Az infliximab-kezelésben részesülő betegek esetében beszámoltak aktív tuberkulózisról. Megemlítendő, hogy e jelentések többségében a tuberculosis extrapulmonalis volt, és helyi, illetve disszeminált betegség formájában jelentkezett.

Az infliximab-kezelés megkezdése előtt minden beteg esetében fel kell mérni, hogy fennáll-e aktív vagy inaktív (latens) tuberkulózis. Ez a felmérés magában foglalja a részletes anamnézis felvételét, beleértve az egyéni tuberkulózisos kórelőzményt, valamint korábbi tuberkulózis kontaktálás lehetőségét, és a korábbi és/vagy jelenlegi immunszuppresszív terápiát. Megfelelő szűrővizsgálatot (pl. tuberkulin-bőrpróbát, mellkas-röntgenvizsgálatot, és/vagy IGRA [Interferon Gamma Release Assay]-tesztet) kell végezni minden betegnél (a helyi ajánlások figyelembevételével). Ajánlatos a vizsgálatok elvégzését feltüntetni a betegemlékeztető kártyán. Felhívjuk a kezelőorvosok figyelmét, hogy a tuberkulin-bőrpróbának lehet álnegatív eredménye, különösen a súlyos betegségben szenvedők és a csökkent immunitású betegek esetében.

Az infliximab-kezelést tilos elkezdni, ha aktív tuberkulózist diagnosztizáltak (lásd 4.3 pont).

Látens tuberkulózis-gyanú esetén tuberkulózis-kezelésben jártas orvossal kell konzultálni. Az alábbiakban vázolt helyzetek mindegyikében nagyon gondosan mérlegelni kell az infliximab-kezelés előny/kockázat arányát.

Ha inaktív (latens) tuberkulózist diagnosztizáltak, el kell kezdeni a latens tuberkulózis antituberkulotikus terápiáját az infliximab-kezelés megkezdése előtt a helyi ajánlásoknak megfelelően.

Olyan betegeknél, akik számos, tuberkulózisra hajlamosító tényezővel rendelkeznek és látens tuberkulózis tesztjük negatív, az infliximab elkezdése előtt mérlegelendő az antituberkulotikus kezelés.

Mérlegelendő továbbá az antituberkulotikus kezelés az infliximab elkezdése előtt olyan betegeknél is, akik kórtörténetében szerepel aktív vagy látens tuberkulózis, és ennek megfelelő kezelését nem lehet bizonyítani.

Néhány aktív tuberkulózis esetről számoltak be infliximabbal kezelt betegeknél a látens tuberkulózis kezelése alatt és után.

Minden beteget tájékoztatni kell, hogy forduljon orvoshoz, ha tuberkulózisra utaló tüneteket, panaszokat (pl. tartós köhögés, sorvadás/súlyvesztés, hőemelkedés) észlel az infliximab-kezelés alatt vagy az után.

## Invazív gombafertőzések

Amennyiben az infliximabbal kezelt betegeknél súlyos szisztémás betegség alakul ki, invazív gombafertőzésre, például aspergillosisra, candidiasisra, pneumocystosisra, histoplasmosisra, coccidioidomycosisra vagy blastomycosisra kell gyanakodni, és a beteg kivizsgálásakor korai stádiumban konzultálni kell egy, az invazív gombafertőzések diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvossal.

Az invazív gombafertőzések inkább disszeminált, mintsem lokalizált formában jelentkezhetnek, továbbá az antigén- és antitest-vizsgálat eredménye negatív lehet egyes aktív fertőzésben szenvedő betegeknél. A végleges diagnózis megállapításáig is ajánlott a gombafertőzés kezelésének empirikus módon történő megkezdése, mérlegelve a súlyos gombafertőzés, illetve a gomba elleni-kezelés veszélyeit.

Azoknál a betegeknél, akik olyan területeken laknak vagy olyan területekre utaznak, ahol az invazív gombafertőzés, mint például a histoplasmosis, coccidioidomycosis vagy blastomycosis endémiás, az

influximab-kezelés előnyét és kockázatát az influximab-kezelés megkezdése előtt gondosan mérlegelni kell.

#### *Fisztulaképződéssel járó Crohn-betegség*

Fisztulaképződéssel járó Crohn-betegségben szenvedő olyan betegek esetében, akiknél akut gennyes fisztulák vannak jelen, nem szabad megkezdni az influximab-kezelést, amíg a lehetséges fertőzési források, különösen a tályogok meglétét ki nem zárták (lásd 4.3 pont).

#### A hepatitis B vírus (HBV) reaktivációja

A hepatitis B vírus reaktivációja következett be TNF-antagonista kezelésben – az influximabot is beleértve – részesülő olyan betegeknek, akik e vírus krónikus hordozói. Néhány eset halálos kimenetelű volt.

A betegeknek az influximab-kezelés megkezdése előtt vizsgálni kell a HBV-fertőzés meglétét. HBV-fertőzöttnek bizonyult betegek esetében tanácsos a B vírushepatitis kezelésében gyakorlott szakorvossal konzultálni. Az influximab-kezelést igénylő HBV-hordozóknál a terápia ideje alatt, valamint az azt követő néhány hónapon át szoroson ellenőrizni kell az aktív HBV-fertőzésre utaló jeleket és tüneteket. TNF-antagonista kezelésben, s emellett – a HBV reaktiválódás megakadályozása érdekében – vírus elleni kezelésben is részesülő HBV-hordozókkal kapcsolatosan nem áll megfelelő adat rendelkezésre. Azoknál a betegeknek, akiknél a HBV-fertőzés reaktiválódik, az influximab-kezelést le kell állítani és – megfelelő szupportív terápia mellett – hatásos vírus elleni kezelést kell kezdeni.

#### Hepatobiliáris történések

Az influximab-kezelés kapcsán a forgalomba hozatalt követően sárgaság és nem infekciós eredetű hepatitis jelentkezését tapasztalták, ezek némelyike autoimmun hepatitis jellegzetességeit mutatta. Izolált esetekben májelégtelenség lépett fel, mely miatt májtranszplantációt végeztek, vagy amely halálos kimenetelű volt. Májfunkciós rendellenesség tüneteit és jeleit mutató betegek esetében meg kell állapítani, hogy károsodott-e a máj. Amennyiben sárgaság alakul ki és/vagy az GPT (ALAT) emelkedés eléri, illetve meghaladja a normálérték felső határának 5-szörösét, az influximab-kezelést le kell állítani, és az eltérést alaposan ki kell vizsgálni.

#### TNF-alfa-gátló és anakinra együttes adása

Anakinra és etanercept – egy másik TNF $_{\alpha}$ -t gátló anyag – együttes adásakor súlyos fertőzéseket és neutropeniát figyeltek meg klinikai vizsgálatokban, azonban klinikai előny nem származott az etanercept monoterápiában történő alkalmazásához képest. Az etanercept és anakinra kombinációs kezeléskor megfigyelt mellékhatások jellege miatt hasonló toxicitást eredményezhet az anakinra és más TNF $_{\alpha}$ -t gátló anyag kombinációja. Ezért az influximab anakinrával történő kombinációja nem javasolt.

#### TNF-alfa-gátló és abatacept együttes adása

Klinikai vizsgálatokban abatacept és a TNF-antagonisták együttes adásakor a fertőzések – beleértve a súlyos fertőzéseket – előfordulási gyakoriságának emelkedését figyelték meg a TNF-antagonisták monoterápiában történő alkalmazásához képest, miközben klinikailag kedvezőbb hatást nem észleltek.

Az influximab és az abatacept kombinációja nem javasolt.

#### Együttes alkalmazás más biológiai terápiákkal

Nem áll rendelkezésre elegendő információ az influximab és olyan egyéb biológiai terápiák együttes alkalmazására vonatkozólag, melyeket ugyanazoknak a betegségeknek a kezelésére alkalmaznak, mint

az infliximabot. Az infliximab és ezen biológiai terápiák együttes alkalmazása a fertőzés fokozott kockázatának lehetősége és egyéb lehetséges farmakológiai kölcsönhatások miatt nem javasolt.

### Váltás biológiai DMARD-ok között

Óvatosan kell eljárni, és a betegeket folyamatosan figyelni kell az egyik biológiai terápiáról a másikra való áttérés esetén, mivel az egymást átfedő biológiai aktivitás tovább fokozhatja a mellékhatások, beleértve a fertőzés kockázatát is.

### Oltások

A betegeket, amennyiben lehetséges, a Remsima-kezelés megkezdése előtt javasolt az aktuális vakcinációs módszertani ajánlásoknak megfelelő összes oltással ellátni. Az infliximab-kezelésben részesülő betegek kaphatnak egyidejűleg oltásokat is, amennyiben azok nem tartalmaznak élő attenuált kórokozót (lásd 4.5 és 4.6 pont).

Az ASPIRE vizsgálatban egy 90, rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegből álló alcsoportban az egyes kezelési csoportokban (metotrexát együttadva: placebóval [n = 17], 3 mg/ttkg [n = 27] vagy 6 mg/ttkg infliximabbal [n = 46]) a betegek hasonló arányban értek el hatékony, kétszeres ellenanyagtiter-növekedést a polivalens pneumococcus-poliszacharid vakcinától, ami arra utal, hogy az infliximab nem befolyásolta a T-sejttől független humorális immunválaszokat. A különféle indikációkban (pl.: rheumatoid arthritis, psoriasis, Crohn-betegség) közölt szakirodalomban szereplő vizsgálatok azonban arra utalnak, hogy a TNF-gátló terápiával, beleértve az infliximabot is, végzett kezelések alatt beadott, nem élő kórokozót tartalmazó oltóanyagok alacsonyabb immunválaszt válthatnak ki, mint a TNF-gátló terápiában nem részesülőknél.

### Élő kórokozót tartalmazó oltóanyagok/terápiás alkalmazású fertőző ágensek

A TNF-gátló kezelésben részesülő betegek élő kórokozót tartalmazó vakcinával történő oltása következtében kialakuló oltási reakcióval kapcsolatban, illetve az élő kórokozót tartalmazó vakcinákkal másodlagosan átvitt fertőzésekkel kapcsolatban korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az élő kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása klinikailag manifesztálódó fertőzések kialakulásához vezethet, a disszeminált fertőzéseket is beleértve. Élő attenuált kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása az infliximab-kezeléssel egyidejűleg nem javasolt.

*In utero* infliximab-expozícióan átesett csecsemőknél a születés után végzett BCG vakcinációt követően fatális kimenetelű disszeminált Bacillus Calmette–Guérin (BCG) fertőzésről számoltak be. *In utero* infliximab-expozícióan átesett csecsemők esetében a születést követően legalább 6 hónapos várakozási időt javasolt tartani az élő kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása előtt (lásd 4.6 pont).

A terápiás alkalmazású fertőző ágensek egyéb alkalmazása, mint pl. az élő, attenuált kórokozók (pl. hólyagtumrok esetén alkalmazott intravesicalis BCG-kezelés), klinikailag manifesztálódó fertőzések kialakulásához vezethetnek, a disszeminált fertőzéseket is beleértve. Terápiás alkalmazású fertőző ágensek alkalmazása infliximab-kezeléssel egyidejűleg nem javasolt.

### Autoimmun folyamatok

A TNF-gátló kezelés okozta relatív TNF $\alpha$ -hiány autoimmun folyamatot indukálhat. Ha az infliximab-kezelést követően a betegnél lupusszerű szindrómára utaló tünetek fejlődnek ki, és kétszálú-DNS elleni antitest-pozitivitás áll fenn, tilos tovább adni az infliximabot (lásd 4.8 pont).

### Neurológiai történések

A TNF-gátlók, köztük az infliximab alkalmazását összefüggésbe hozták központi idegrendszeri demyelinációs betegségek, köztük sclerosis multiplex, valamint perifériás demyelinációs betegségek, köztük Guillain–Barré-szindróma újonnan jelentkező vagy súlyosbodó klinikai és/vagy

radiológiai tüneteinek megjelenésével. Az infliximab alkalmazása előtt gondosan mérlegelni kell a TNF-gátló kezelés előny/kockázat arányát olyan betegek esetében, akiknél a demyelinisatiós betegség a közelmúltban alakult ki, vagy a kórelőzményben ez szerepel. Ha ezek a betegségek kialakulnak, az infliximab-kezelés befejezését kell mérlegelni.

#### Malignomák és lymphoproliferatív betegségek:

A TNF-gátló szerekkel végzett, klinikai vizsgálatok kontrollos fázisai során a TNF-gátlót kapott betegek körében nagyobb számban észleltek malignomákat, köztük lymphomát, mint a kontrollcsoport betegeinél. Az infliximabbal az összes jóváhagyott indikációban végzett klinikai vizsgálat során az infliximabbal kezelt betegek esetében magasabb volt a lymphoma incidenciája, mint az az általános népesség körében várható, de a lymphoma kialakulása ritka volt. A TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően leukaemiás eseteket jelentettek. A hosszú ideje fennálló, magas aktivitású gyulladással járó rheumatoid arthritises betegek esetében a lymphoma, illetve a leukaemia kialakulásának kockázata alapvetően fokozott, ami bonyolítja a kockázat megbecslését.

Egy tájékoztató jellegű klinikai vizsgálatban, melyben az infliximab alkalmazását közepesen súlyos-súlyos krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedőkön mérték fel, az infliximabbal kezelt betegeknél több malignomát jelentettek, mint a kontrollok esetében. Minden beteg kórtörténetében erős dohányzás szerepelt. Körültekintően kell eljárni, amikor az alkalmazást olyan betegek esetében tervezik, akiknél fokozott a malignomák kockázata az erős dohányzás miatt.

Jelenlegi ismereteink szerint a TNF-gátló kezelésben részesülő betegeknél lymphoma, illetve egyéb malignus betegségek kialakulásának kockázata nem zárható ki (lásd 4.8 pont). Körültekintően kell eljárni, amikor TNF-gátló kezelést olyan betegek esetében terveznek, akiknek a kórtörténetében malignoma szerepel, illetve amikor kezelés folytatását tervezik olyan betegek esetében, akiknél malignoma alakul ki.

Szintén elővigyázatosság szükséges psoriasisos betegek esetében, akiknek a kórtörténetében kiterjedt immunszuppresszív vagy tartós PUVA-kezelés szerepel.

Forgalomba hozatalt követően a TNF-antagonistákkal – beleértve az infliximabot is – kezelt gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél (22 éves korig), olykor halálos kimenetelű rosszindulatú daganatokat jelentettek (a kezelés elkezdése  $\leq$  18 éves kor). Az esetek hozzávetőleg fele lymphoma volt. A többi eset különféle rosszindulatú daganat volt, beleértve az általában immunszuppresszióval együttjáró, ritka típusú rosszindulatú daganatokat is. A TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél nem zárható ki a rosszindulatú daganatok kialakulásának kockázata.

A forgalomba hozatalt követően hepatosplenikus T-sejtes lymphomás (HSTCL) eseteket jelentettek TNF-gátló kezelésben részesült (az infliximabot is beleértve) betegeknél. Ez a ritka típusú T-sejtes lymphoma nagyon agresszív lefolyású, és rendszerint halálos kimenetelű. E betegek majdnem mindegyike a TNF-gátlóval egyidejűleg vagy közvetlenül az előtt azatiopirin- vagy 6-merkaptopurin-kezelésben részesült. Az infliximabbal kapcsolatos esetek túlnyomó többsége Crohn-betegségben vagy colitis ulcerosában szenvedő betegeknél fordult elő, és többségük serdülő vagy fiatal férfi volt. Az AZA vagy 6-MP és az infliximab együttlátásának lehetséges veszélyét gondosan mérlegelni kell. A hepatosplenikus T-sejtes lymphoma kialakulásának kockázata az infliximabbal kezelt betegeknél nem zárható ki (lásd 4.8 pont).

Melanomát és Merkel-sejtes carcinomát jelentettek TNF-gátló terápiával – beleértve az infliximabot is – kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A bőr időszakos vizsgálata javasolt, különösen a bőrrák kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél.

Egy, a svéd országos betegnyilvántartási adatok felhasználásával végzett, populációs, retrospektív kohorszvizsgálat az infliximabbal kezelt rheumatoid arthritises nők körében a méhnyakrák

megnövekedett incidenciáját mutatta ki a biológiai kezelésben nem részesült betegekhez vagy az átlagpopulációhoz képest, beleértve a 60 év felettieket is. Az infliximabbal kezelt nőknél, beleértve a 60 év felettieket is, továbbra is rendszeres szűrővizsgálatot kell végezni.

Minden olyan colitis ulcerosás beteget, akinél fokozott a dysplasia, illetve a vastagbél-carcinoma kialakulásának veszélye (például hosszú ideje fennálló colitis ulcerosa, vagy primer szklerotizáló cholangitis), vagy akinek a távolabbi anamnézisében dysplasia, illetve vastagbél-carcinoma szerepel, dysplasia irányában rendszeres időközönként szűrni kell a terápia megkezdése előtt és a betegség kórlefolyása alatt. A vizsgálatnak tartalmaznia kell kolonoszkópiát és biopsziákat, a helyi aljánlásoknak megfelelően. A jelenleg rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra, hogy az infliximab-kezelés befolyásolja a dysplasia vagy a vastagbélrák kialakulásának kockázatát.

Mivel az infliximabbal kezelt, újonnan diagnosztizált dysplasiás betegek esetében a rákkialakulás fokozott veszélyének lehetőségét, a kezelőorvosnak alaposan mérlegelnie kell a kezelés folytatásának előnyét és kockázatát az egyes betegek esetében.

### Szívelégtelenség

Az infliximabot körültekintően kell használni enyhe fokú szívelégtelenség esetén (NYHA I/II). A beteget gondosan monitorozni kell, és az infliximab-kezelést tilos folytatni, ha a szívelégtelenségnek újabb tünetei jelentkeznek, vagy a már meglévő tünetek rosszabbodnak (lásd 4.3 és 4.8 pont).

### Hematológiai reakciók

TNF-antagonistákat, köztük az infliximabot kapó betegeknél is beszámoltak pancytopeniáról, leukopeniáról, neutropeniáról és thrombocytopeniáról. Minden beteget tájékoztatni kell, hogy azonnal forduljon orvoshoz, amennyiben vérképzésre utaló jeleket és tüneteket észlel (pl. tartós láz, bevérzések, vérzés, sápadtság). Az infliximab-kezelés leállítását igazolt, jelentős haematológiai eltérést mutató betegeknél meg kell fontolni.

### Egyéb

Műtéten – beleértve az arthroplastikát – átesett betegek esetében korlátozottak az infliximab-kezelés biztonságosságára vonatkozó tapasztalatok. Műtétek tervezésénél figyelembe kell venni, hogy az infliximabnak hosszú a felezési ideje. Ha a beteget az infliximab-kezelés ideje alatt műteni kell, gondos monitorozásra van szükség a fertőzések vonatkozásában, és meg kell tenni a megfelelő intézkedéseket.

Crohn-betegségben a kezelésre való reagálás elmaradása fixált fibroticus szűkület jelenlétére utalhat, amely sebészeti kezelést igényelhet. Nincs arra utaló bizonyíték, hogy az infliximab fibrotikus szűkületet okozna vagy azt súlyosbítaná.

### Különleges betegcsoportok

#### Idősek

Az infliximab-kezelés során, a 65 éves és ennél idősebb betegek körében gyakrabban fordult elő súlyos fertőzés, mint a 65 évesnél fiatalabb betegeknél. Ezek némelyike halálos kimenetelű volt. A fertőzésveszélyre idősek kezelése esetén különösen ügyelni kell (lásd 4.8 pont).

#### Gyermekek és serdülők

##### *Fertőzések*

Klinikai vizsgálatok során a gyermekgyógyászati betegpopulációnál gyakrabban jelentettek fertőzéseket, mint a felnőtt betegpopulációnál (lásd 4.8 pont).

### *Oltások*

A gyermekgyógyászati betegeket, amennyiben lehetséges, az infliximab-kezelés megkezdését megelőzően javasolt az aktuális vakcinációs módszertani ajánlásoknak megfelelő összes oltással ellátni. Az infliximab-kezelésben részesülő gyermekek és serdülők kaphatnak egyidejűleg oltásokat is, amennyiben azok nem tartalmazzak élő kórokozót (lásd 4.5 és 4.6 pont).

### *Malignómák és lymphoproliferatív kórképek*

TNF-gátlókkal (az infliximabot is beleértve) kezelt (a terápiát  $\leq 18$  éves korban kezdték el) gyermekek, serdülők és fiatal felnőttek (22 éves korig) körében malignómákat jelentettek a forgalomba hozatalt követően, melyek olykor halálos kimenetelűek voltak. Körülbelül az esetek felében lymphomákról volt szó. A többi eset különböző malignómákat, beleértve a ritka, általában az immunszuppresszióval összefüggő malignómákat foglalt magában. A TNF-gátlókkal kezelt gyermekek és serdülők esetében a malignómák kialakulásának a kockázata nem zárható ki.

A forgalomba hozatalt követően hepatosplenicus T-sejtes lymphomás (HSTCL) eseteket jelentettek TNF-gátló kezelésben részesült (az infliximabot is beleértve) betegeknél. Ez a ritka típusú T-sejtes lymphoma nagyon agresszív lefolyású, és rendszerint halálos kimenetelű. E betegek majdnem mindegyike a TNF-gátlóval egyidejűleg vagy közvetlenül az előtt azatiopirin- vagy 6-merkaptopurin-kezelésben részesült. Az infliximabbal kapcsolatos esetek túlnyomó többsége Crohn-betegségben vagy colitis ulcerosában szenvedő betegeknél fordult elő, és többségük serdülő vagy fiatal férfi volt. Az AZA vagy 6-MP és az infliximab együttes adásának lehetséges veszélyét gondosan mérlegelni kell. A hepatosplenicus T-sejtes lymphoma kialakulásának a kockázata az infliximabbal kezelt betegeknél nem zárható ki (lásd 4.8 pont).

### Nátrium tartalom

A Remsima kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”. A Remsima azonban 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid infúziós oldatban hígítandó. Ezt kontrollált nátrium diétán levő betegeknél figyelembe kell venni (lásd 6.6 pont).

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Rheumatoid arthritisben, arthritis psoriaticában és Crohn-betegségben szenvedő betegeknél vannak arra utaló jelek, hogy az egyidejűleg alkalmazott metotrexát és más immunmodulátor csökkenti az infliximabbal szembeni antitestek kialakulását és növeli a plazmában az infliximab koncentrációját. Az eredmények azonban nem teljesen megbízhatók az infliximab és az infliximabbal szembeni antitestek szérumanálíziséhez alkalmazott módszerek korlátai miatt.

A kortikoszteroidok nincsenek hatással klinikailag jelentős mértékben az infliximab farmakokinetikájára.

Nem javasolt az infliximab és olyan egyéb biológiai terápiák – beleértve az anakinrát és az abataceptet – együttes alkalmazása, melyeket ugyanazoknak a betegségeknek a kezelésére alkalmaznak, mint az infliximabot (lásd 4.4 pont).

Élő kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása infliximab-kezeléssel egyidejűleg nem javasolt. *In utero* infliximab-expozícióban átesett csecsemőknél a születést követően legalább 6 hónapig szintén nem javasolt élő attenuált kórokozót tartalmazó vakcinákat alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Terápiás alkalmazású fertőző ágensek alkalmazása infliximab-kezeléssel egyidejűleg nem javasolt (lásd 4.4 pont).

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

### Fogamzóképes korban lévő nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek fontolóra kell venniük megfelelő fogamzásgátló módszer alkalmazását a terhesség megelőzésére, és azt az utolsó infliximab-kezelés után legalább 6 hónapig folytatniuk kell.

### Terhesség

A prospektív módon gyűjtött, csekély számú, infliximab hatásnak kitett terhesség, amely ismert kimenetelű élveszületéssel végződött, beleértve az első trimeszter alatti, körülbelül 1100 expozíciót is nem jelzi az újszülötteknél előforduló rendellenességek gyakoriságának növekedését.

Egy Észak-Európában végzett, megfigyeléses vizsgálat alapján a terhesség alatt (immunmodulánsokkal/kortikoszteroidokkal vagy ezek nélkül, 270 terhesség) infliximab-hatásnak kitett nőknél megnövekedett kockázatot (esélyhányados, 95%-os CI; p-érték) figyeltek meg császármetszés (1,50, 1,14-1,96; p = 0,0032), koraszülés (1,48, 1,05-2,09; p = 0,024) a gesztációs időhöz viszonyítva kis termet (2,79, 1,54-5,04; p = 0,0007) és alacsony születési súly (2,03, 1,41-2,94; p = 0,0002) tekintetében a csak immunmodulátorok- és/vagy kortikoszteroidok hatásának kitett nőkhöz képest (6460 terhesség). Az infliximab-expozíció és/vagy az alapbetegség súlyosságának esetleges szerepe továbbra sem egyértelmű.

A TNF $\alpha$ -gátlást okozó hatása miatt a terhes nőnek adott infliximab hatással lehet az újszülött normál immunválaszára. Egereken végzett fejlődéstani toxicitásvizsgálat során, olyan analóg antitestet használva, amely szelektíven gátolja az egér-TNF $\alpha$  funkcionális aktivitását, nem tapasztaltak anyai károsodásra, embriotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló jeleket (lásd 5.3 pont).

Korlátozott klinikai tapasztalat áll rendelkezésre. Az infliximabot terhesség alatt csak akkor szabad alkalmazni, ha az egyértelműen szükséges.

Az infliximab átjut a placentán, és a terhesség alatt infliximabbal kezelt nők csecsemőinek szérumában a születés után legfeljebb 6 hónapig kimutatható volt. *In utero* infliximab-expozíciót követően a csecsemők nagyobb fertőzésveszélynek lehetnek kitéve, beleértve a súlyos, disszeminált fertőzést is, amely fatális is válhat. *In utero* infliximab-expozíción átesett csecsemőknél a születés után legalább 6 hónapig nem ajánlott élő kórokozót tartalmazó kórokozót tartalmazó vakcina (pl.: BCG-vakcina) alkalmazása (lásd 4.4 és 4.5 pont). Agranulocytosisal járó eseteket szintén jelentettek (lásd 4.8 pont).

### Szoptatás

Nem ismert, hogy az infliximab kiválasztódik-e az anyatejbe, vagy hogy lenyelést követően szisztémásan felszívódik-e. Mivel a humán immunglobulinok kiválasztódnak az anyatejbe, az utolsó infliximab-kezelést követő legalább 6 hónapig tilos a szoptatás.

### Termékenység

Nem áll rendelkezésre elegendő preklinikai adat az infliximab fertilitásra és általános reprodukzív funkciókra gyakorolt hatásának megállapításához (lásd 5.3 pont).

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Remsima kis mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az infliximab alkalmazását követően előfordulhat szédülés (lásd 4.8 pont).

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatokban a leggyakoribb, gyógyszerrel összefüggő mellékhatás a felsőlégúti fertőzés volt, amely az infliximabbal kezelt betegek 25,3%-ánál jelent meg, szemben a kontroll betegek 16,5%-ával. A legsúlyosabb, TNF-gátló-kezeléssel összefüggő, az infliximabbal kapcsolatban jelentett, gyógyszer okozta mellékhatások közé tartozott a HBV reaktivációja, pangásos szívelégtelenség, súlyos fertőzések (beleértve a sepsist, opportunista fertőzéseket és a tuberkulózist), szérumbetegség (késleltetett túlérzékenységi reakciók), haematológiai reakciók, szisztémás lupus erythematosus/lupus-szerű tünetegyüttes, demyelinisációs kórképek, hepatobiliáris történések, lymphomák, HSTCL, leukaemia, Merkel sejtes karcinóma, melanóma, gyermekekben kialakult malignóma, sarcoidosis/sarcoid szerű reakció, intestinális vagy perianális tályog (Crohn-betegségben) és súlyos infúziós reakciók (lásd 4.4 pont).

### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az 1. táblázatban felsorolt, gyógyszerrel összefüggő mellékhatások klinikai vizsgálatokból, valamint forgalomba hozatalt követő tapasztalatokból származnak, melyek némelyike halálos kimenetelű volt. A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási arány szerint vannak csoportosítva: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori

( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek megadásra.

#### 1. táblázat

##### **Mellékhatások a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően**

<i>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</i>	
Nagyon gyakori:	Vírusfertőzés (pl. influenza, herpeszvírus-fertőzés).
Gyakori:	Bakteriális fertőzések (pl. sepsis, cellulitis, tályog).
Nem gyakori:	Tuberculosis, gombafertőzések (pl. candidiasis, körömgombásodás).
Ritka:	Meningitis, opportunista fertőzések (mint pl. invazív gombafertőzések [pneumocystosis, histoplasmosis, aspergillosis, coccidioidomycosis, cryptococcosis, blastomycosis], bakteriális fertőzések [atípusos mycobacterium-fertőzés, listeriosis, salmonellosis] és vírusfertőzések [cytomegalovírus]), parazitafertőzések, hepatitis B reaktivációja.
Nem ismert:	Vakcina-áttöréssel fertőzés ( <i>in utero</i> infliximab-expozíciót követően)*.
<i>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</i>	
Ritka:	Lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, Hodgkin-kór, leukaemia, melanoma, méhnyakrák.
Nem ismert:	Hepatosplenikus T-sejtes lymphoma (elsősorban serdülő és fiatal felnőtt Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő férfiaknál, Merkel-sejtes karcinóma, Kaposi-sarcoma).
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori:	Neutropenia, leukopenia, anaemia, lymphadenopathia.
Nem gyakori:	Thrombocytopenia, lymphopenia, lymphocytosis.



Ritka:	Agranulocytosis (beleértve az <i>in utero</i> infliximab-expozíció után átesett csecsemőket is), thromboticus thrombocytopeniás purpura, pancytopenia, haemolyticus anaemia, idiopathiás thrombocytopeniás purpura.
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori:	Allergiás légúti tünetek.
Nem gyakori:	Anaphylaxiás reakció, lupus-szerű tünetegyüttes, szérumbetegség, szérumbetegség-szerű reakció.
Ritka:	Anaphylaxiás shock, vasculitis, sarcoid-szerű reakció.
<i>Pszichiátriai kórképek</i>	
Gyakori:	Depresszió, álmatlanság,
Nem gyakori:	Amnesia, izgatottság, zavartság, aluszékonyság, idegesség.
Ritka:	Apátia
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori:	Fejfájás.
Gyakori:	Vertigo, szédülés, hypaesthesia, paraesthesia.
Nem gyakori:	Görcs, neuropathia.
Ritka:	Myelitis transversa, központi idegrendszeri demyelinisatiós kórképek (sclerosis multiplex-szerű betegség és opticus neuritis), perifériás demyelinisatiós kórképek (pl. Guillain–Barré-szindróma, krónikus gyulladós demyelinisatiós polyneuropathia és multifocalis motoros neuropathia).
Nem ismert:	Az infúzióval szoros időbeli összefüggésben álló cerebrovascularis események.
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>	
Gyakori:	Conjunctivitis.
Nem gyakori:	Keratitis, szemtájéki vízenyője, árpa.
Ritka:	Endophthalmitis.
Nem ismert:	Átmeneti látásvesztés az infúzió alatt vagy a beadástól számított 2 órán belül.
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>	
Gyakori:	Tachycardia, palpitatio.
Nem gyakori:	Szívelégtelenség (újkeletű vagy súlyosbodó), arrhythmia, syncope, bradycardia
Ritka:	Cyanosis, pericardialis folyadékgyülem.
Nem ismert:	Myocardialis ischaemia/myocardialis infarctus
<i>Érbetegségek és tünetek</i>	
Gyakori:	Hypotensio, hypertensio, ecchymosis, hőhullám, kipirulás.
Nem gyakori:	Perifériás ischaemia, thrombophlebitis, haematoma.
Ritka:	Keringési elégtelenség, petechia, vasospasmus
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori:	Felső légúti fertőzések, sinusitis.
Gyakori:	Alsó légúti fertőzések (pl. bronchitis, pneumonia), dyspnoe, orrvérzés.
Nem gyakori:	Tüdőödéma, bronchospasmus, pleuritis, pleurális folyadékgyülem.
Ritka:	Interstitialis tüdőbetegség (beleértve a gyorsan progrediáló betegséget, a tüdőfibrozist és a pneumonitist).

<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori:	Hasi fájdalom, hányinger.
Gyakori:	Gyomor-bél rendszeri vérzés, hasmenés, dyspepsia, gastrooesophagealis reflux, székrekedés.
Nem gyakori:	Bélperforáció, bélszűkület, diverticulitis, pancreatitis, ajakgyulladás.
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	
Gyakori:	Májműködési zavar, emelkedett transzamináz-szint.
Nem gyakori:	Hepatitis, hepatocellularis károsodás, epehólyag-gyulladás.
Ritka:	Autoimmun hepatitis, sárgaság.
Nem ismert:	Májelégelenség.
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	
Gyakori:	Újonnan kezdődő, ill. súlyosbodó psoriasis, beleértve a pustulosus (elsősorban tenyéri és talpi) psoriasist, csalánkiütés, kiütés, viszketés, hyperhidrosis, bőrszárazság, gombás bőrgyulladás, ekzema, alopecia.
Nem gyakori:	Hólyagos bőrképződés, seborrhoea, rosacea, szemölcs, fokozott szaruképződés, rendellenes bőrpigmentáció.
Ritka:	Toxicus epidermalis necrolysis, Stevens-Johnson-szindróma, erythema multiforme, furunculosis, lineáris IgA bullosus dermatosis (LABD), akut generalizált exanthemás pustulosus (AGEP), lichenoid reakciók.
Nem ismert:	A dermatomyositis tüneteinek súlyosbodása.
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
Gyakori:	Ízületi fájdalom, izomfájdalom, hátfájás
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>	
Gyakori:	Húgyúti fertőzés.
Nem gyakori:	Vesemedence-gyulladás.
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>	
Nem gyakori:	Hüvelygyulladás.
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
Nagyon gyakori:	Infúziós reakció, fájdalom.
Gyakori:	Mellkasi fájdalom, fáradtság, láz, reakció a beadás helyén, hidegrázás, oedema.
Nem gyakori:	Sebgyógyulási zavar.
Ritka:	Granulomatosis elváltozások.
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>	
Nem gyakori:	Autoantitest pozitívitás.
Ritka:	Komplementfaktor-eltérések.

\* beleértve a szarvasmarha-tuberculosist is (disszeminált BCG-fertőzés), lásd 4.4 pont

### Kiválasztott mellékhatások leírása

#### Infúziós reakciók

Klinikai vizsgálatokban infúziós reakciónak neveztek minden olyan nemkívánatos eseményt, mely az infúzió alatt vagy az infúziót követő 1 órán belül alakult ki. A III. fázisú klinikai vizsgálatokban az infliximabbal kezelt betegek 18%-a tapasztalt infúzióval kapcsolatos reakciót, szemben a placebóval kezelt betegek 5%-ával. Összességében az infliximab és immunmodulátor kombinációt kapó betegekhez viszonyítva az infliximab monoterápiában részesülő betegek magasabb arányánál észleltek infúzióval kapcsolatos reakciót. A betegek körülbelül 3%-ánál szakították meg a kezelést infúzióval kapcsolatos reakciók miatt, és valamennyi beteg állapota orvosi beavatkozás mellett vagy a nélkül rendeződött. Azok közül az infliximab-kezelésben részesülő betegek közül, akiknél infúziós reakció

jelentkezett az indukciós kezelés során a 6. hétig, 27%-uknál észleltek infúziós reakciót a 7.-től az 54. hétig tartó fenntartó kezelés alatt. Azok közül a betegek közül, akiknél nem észleltek infúziós reakciót az indukciós kezelés alatt, 9%-uknál jelentkezett infúziós reakció a fenntartó kezelés során.

Egy rheumatoid arthritisben szenvedő betegeken végzett klinikai vizsgálatban (ASPIRE) az első 3 infúziót 2 óra alatt kellett beadni. Azoknál a betegeknél akiknél nem jelentkeztek súlyos infúziós reakciók, az ezt követő infúziók beadási idejét le lehetett rövidíteni, de nem lehetett kevesebb 40 percnél. Ebben a vizsgálatban a betegek hatvanhat százaléka (1040-ből 686) legalább egy 90 perces, vagy annál rövidebb ideig tartó rövidített infúziót kapott, a betegek 44%-a pedig (1040-ből 454) legalább egy 60 perces, vagy annál rövidebb ideig tartó rövidített infúziót kapott. Azok közül az infliximabbal kezelt betegek közül, akik legalább egy rövidített infúziót kaptak, infúziós reakciók a betegek 15%-ánál léptek fel és súlyos infúziós reakciók a betegek 0,4%-ánál jelentkeztek.

Egy klinikai vizsgálatban, melyet Crohn-betegségben szenvedő betegek részvételével végeztek (SONIC), infúziós reakció az infliximab monoterápiát kapó betegek 16,6%-ánál (27/163), az infliximabot AZA-val kombinációban kapó betegek 5%-ánál (9/179) és az AZA monoterápiát kapó betegek 5,6%-ánál (9/161) fordult elő. Egy esetben, infliximab monoterápiában részesülő betegnél alakult ki súlyos infúziós reakció (< 1%).

A forgalomba hozatalt követően esetenként anaphylactoid reakciók, köztük laryngealis/pharyngealis oedema és súlyos bronchospasmus, továbbá görcsroham, kialakulása jelentkezett az infliximab alkalmazásakor (lásd 4.4 pont). Az infliximab infúzió alatt vagy a beadástól számított 2 órán belül bekövetkező, átmeneti látásvesztéséről számoltak be. Myocardialis ischaemiát/infarctust (olykor halálos kimenetelűt) és arrhythmiát jelentettek, némelyiket az infliximab infúzióval szoros időbeli összefüggésben; cerebrovascularis eseményeket szintén jelentettek az infliximab infúzióval szoros időbeli összefüggésben.

#### Az infliximab ismételt adását követő infúziós reakciók

Egy, a hosszú távú fenntartó kezelés és a betegség fellángolását követően megismételt infliximab indukciós kezelési séma (maximum 4 infúzió a 0., 2., 6. és 14. héten) hatásosságának és biztonságosságának összehasonlítása céljából középsúlyos, illetve súlyos psoriasisos betegeken végeztek klinikai vizsgálatot. A betegek nem részesültek semmilyen kiegészítő immunsuppressziós kezelésben. Az ismételt kezelésben részesülő betegek 4%-ánál (8/219) jelentkezett súlyos infúziós reakció, míg a fenntartó kezelésben részesülőknél ez az arány < 1% (1/222) volt. A súlyos infúziós reakciók nagyrésze a második infúzió során jelentkezett, a 2. héten. Az utolsó fenntartó adag és az első ismétlődő kezelési adag között eltelt idő 35-től 231 napig terjedt. A tünetek a teljesség igénye nélkül a következők voltak: dyspnoe, urticaria, arcödéma és hypotensio. Az infliximab-kezelést mindegyik esetben megszakították és/vagy egyéb kezelést alkalmaztak, mely a tünetek és panaszok teljes megszűnését eredményezte.

#### Késleltetett túlérzékenység

A klinikai vizsgálatokban a késleltetett túlérzékenységi reakciók nem voltak gyakoriak, és 1 évnél rövidebb infliximab-mentes időszak után jelentkeztek. A psoriasisos vizsgálatokban a késleltetett túlérzékenységi reakciók a kezelés korai szakaszában jelentkeztek. Ennek tünetei közt szerepelt izomfájdalom, és/vagy ízületi fájdalom, lázzal és/vagy kiütéssel, néhány betegnél viszketéssel, arc, kéz, vagy ajaködémával, dysphagiával, urticariával, torokfájással és fejfájással.

Az egy évnél hosszabb infliximab-mentes időszak után jelentkező késleltetett túlérzékenységi reakciókra vonatkozólag nem elégségesek a rendelkezésre álló adatok, azonban a klinikai vizsgálatokból származó korlátozott mennyiségű adat arra enged következtetni, hogy a késleltetett túlérzékenységi reakció fellépésének veszélye az infliximab-mentes időszak hosszának növekedésével fokozódik (lásd 4.4 pont).

Crohn-betegségben szenvedő betegeken ismételt infúziós kezeléssel végzett 1 éves klinikai vizsgálatban (ACCENT I vizsgálat) a szérumbetegség-szerű reakciók előfordulási gyakorisága 2,4% volt.

### Immunogenitás

Azokban a betegeken, akiknél infliximabmal szembeni antitestek jelentek meg, az infúziós reakciók kialakulásának esélye is nagyobb volt (kb. 2-3 szoros). Úgy tűnik, hogy az egyidejű immunosuppressziós kezelés csökkentette az infúziós reakciók gyakoriságát.

Azokban a klinikai vizsgálatokban, ahol egyszer vagy többször adagolták az infliximabot 1-20 mg/ttkg dózisban, infliximabmal szembeni antitesteket mutattak ki az immunosuppresszánsal kezelt betegek 14%-ában, és az immunosuppressziós terápia nélküli betegek 24%-ában. Olyan rheumatoid arthritises betegeken, akik az ajánlott dózisu ismételt kezelést kapták metotrexáttal, 8%-ban alakult ki infliximabmal szemben antitest. Az arthritis psoriaticában szenvedő betegek közül, akik 5 mg/ttkg dózist kaptak metotrexáttal együtt vagy a nélkül, összességében a betegek 15%-ában jelentek meg antitestek (a metotrexátot kapó betegek 4%-ában, míg a kiinduláskor metotrexátot nem kapó betegek 26%-ában jelentek meg antitestek). Crohn-betegségben szenvedő betegeknél a fenntartó kezelés mellett immunosuppresszáns terápiaiban is részesülők összesen 3,3%-ánál, az abban nem részesülők 13,3%-ánál jelent meg infliximab-elleni antitest. Az antitestek előfordulási gyakorisága 2-3-szor nagyobb volt az időszakosan kezelt betegek esetében. Metodikai korlátok miatt a negatív eredmény nem zárja ki infliximabmal szembeni antitest jelenlétét. Néhány betegben, akikben magas koncentrációjú, infliximabmal szembeni antitest alakult ki, egyértelműen csökkent a hatásosság. Egyidejű immunmoduláns adagolása nélkül fenntartó infliximab-kezelésben részesült psoriasisos betegek körülbelül 28%-ában alakult ki antitest az infliximabmal szemben (lásd 4.4 pont: „Infúziós reakciók és túlérzékenység”).

### Fertőzések

Infliximabmal kezelt betegekben tuberkulózis, bakteriális fertőzés, a szepszist és a tüdőgyulladást is beleértve, invazív gomba, vírus és más oportunist fertőzések kialakulását észlelték. Ezek közül a fertőzések közül némelyik halálos kimenetelű volt; a leggyakrabban jelentett oportunist fertőzések, 5% feletti halálozási aránnyal, a pneumocystosis, a candidiasis, a listeriosis és az aspergillosis (lásd 4.4 pont) voltak.

Klinikai vizsgálatokban az infliximabmal kezelt betegek 36%-át kezelték fertőzések miatt, a placebóval kezelt betegek 25%-ával szemben.

A rheumatoid arthritis klinikai vizsgálataiban során a súlyos fertőzések gyakorisága, beleértve a tüdőgyulladást is, magasabb volt az infliximab plusz metotrexát-kezelésben részesülő betegeknél, különösen a 6 mg/kg vagy e feletti adagoknál, mint a csak metotrexátot kapóknál (lásd 4.4 pont).

A forgalomba hozatalt követő spontán mellékhatás-bejelentésekben a fertőzések voltak a leggyakrabban előforduló súlyos mellékhatások. Néhány esetben a fertőzéses megbetegedés kimenetele halálos volt. A bejelentett halálesetek közel 50%-a a fertőzéssel volt összefüggésben. Beszámoltak – esetenként halálos kimenetelű - tuberkulózisokról, beleértve a miliaris és az extrapulmonalis tuberkulózist is (lásd 4.4 pont).

### Malignomák és lymphoproliferatív betegségek

Az infliximabmal folytatott klinikai vizsgálatokban, melyek során 5780 beteget kezeltek, az összességében 5494 beteg-évnél megfelelő időszak alatt 5 esetben fordult elő lymphoma, és 26, lymphomától eltérő malignomát észleltek, szemben a 941 beteg-évnél megfelelő 1600 fős placebo csoport 1, lymphomától eltérő malignomájával (lymphoma nem fordult elő).

Az infliximabmal folytatott klinikai vizsgálatok, hosszú távú biztonsági, legfeljebb 5 éves követési periódusai során, melyek 6234 beteg-évnél felelnek meg (3210 beteg), 5 esetben jelentettek lymphomát és 38 esetben lymphomától eltérő malignomát.

Malignomás esetekről, a lymphomákat is beleértve, a forgalomba hozatalt követően is beszámoltak (lásd 4.4 pont).

Egy tájékoztató jellegű klinikai vizsgálatban, melyet közepesen súlyos-súlyos COPD-ben szenvedő, aktuálisan vagy korábban dohányzó betegen végeztek, 157 felnőtt beteget kezeltek az infliximab hasonló dózisaival, mint amit rheumatoid arthritisben és Crohn-betegségben alkalmaznak. Közülük 9 betegnél alakult ki malignus betegség, köztük 1 lymphoma. A követési idő mediánja 0,8 év volt (5,7%-os előfordulási gyakoriság [95% os CI 2,65% - 10,6%]). A 77 kontrollbeteg közül egy esetben jelentettek malignus betegséget (követési idő mediánja 0,8 év; előfordulási gyakoriság 1,3% [95% os CI 0,03%-7,0%]). A malignus betegségek többségükben a tüdőben vagy a fej-nyak régióban alakultak ki.

Egy populációs, retrospektív kohorszvizsgálat az infliximabmal kezelt rheumatoid arthritises nők körében a méhnyakrák megnövekedett incidenciáját mutatta ki a biológiai kezelésben nem részesült betegekhez vagy az átlagpopulációhoz képest, beleértve a 60 év felettieket is (lásd 4.4 pont).

Ezenkívül, a forgalomba hozatalt követően hepatosplenicus T-sejtes lymphomás eseteket jelentettek, infliximab-kezelésben részesült betegeknek, akiknek túlnyomó többsége Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedett, és akiknek többsége serdülő vagy fiatal felnőtt férfi volt (lásd 4.4 pont).

### Szívelégtelenség

Egy II. fázisú klinikai vizsgálatban, melynek célja az infliximab hatásának vizsgálata volt pangásos szívelégtelenségben (CHF), azt találták, hogy nagyobb volt a szívelégtelenség rosszabbodása miatt bekövetkező mortalitás gyakorisága az infliximab-kezelésben részesülőknél, különösen a magasabb, 10 mg/ttkg-os dózis (vagyis a jóváhagyott legmagasabb dózis kétszerese) mellett.

A vizsgálatban 150 NYHA III-IV osztályba tartozó CHF beteg (bal kamrai ejekciós frakció  $\leq 35\%$ ) kapott 3 alkalommal 5 mg/ttkg, vagy 10 mg/ttkg dózisban infliximab- vagy placebo-infúziót 6 hét alatt. A 38. vizsgálati hétig 101 infliximab-kezelésben részesült betegből 9 esetben (ketten 5 mg/ttkg-os és heten 10 mg/ttkg-os dózisban kapták a kezelést) következett be halál, míg a 49 placebo-kezelt betegből egy haláleset fordult elő.

A forgalomba hozatalt követően infliximabmal kezelt betegek esetében beszámoltak szívelégtelenség rosszabbodásáról beazonosítható kiváltó tényező mellett vagy a nélkül. A forgalomba hozatalt követően beszámoltak szívelégtelenség kialakulásáról is, köztük olyan szívelégtelenségben szenvedő betegekről, akiknek korábban nem volt ismert szív- és érrendszeri betegsége. Ezen betegek közül néhányan 50 évesnél fiatalabbak voltak.

### Hepatobiliáris történések

Klinikai vizsgálatokban infliximab-kezelésben részesülő betegeknek enyhe és közepes fokú GPT (ALAT) és GOT (ASAT)-emelkedést figyeltek meg anélkül, hogy ez súlyos májkárosodásba torkollott volna. A normálérték felső határának 5-szörösét elérő vagy azt meghaladó GPT (ALAT)-emelkedést figyeltek meg (lásd 2. táblázat). Az infliximab-terápiában részesülőknél, akár monoterápiában kapták a betegek az infliximabot, akár más immunszuppresszív anyagokkal kombinálva, nagyobb arányban figyelték meg az aminoszén-szintek emelkedését (GPT [ALAT] emelkedés gyakoribb volt, mint a GOT [ASAT] emelkedés), mint a kontrollcsoportban. Az aminoszén-szintek emelkedésének legtöbbje átmenti jellegű volt; azonban néhány betegnél ez az emelkedés hosszabb ideig fennállt. Általánosságban elmondható, hogy azok a betegek, akiknél a kialakuló GPT (ALAT) és GOT (ASAT)-emelkedés nem járt tünetekkel, az eltérés csökkent, illetve megszűnt az infliximab-kezelés folytatása mellett, vagy a kezelés leállításával, avagy a kísérő terápia

módosításával. A forgalomba hozatal utáni megfigyelésekben infliximab-kezelésben részesülő betegeknek beszámoltak sárgaságról és hepatitisről, mely közül néhány eset autoimmun jellegzetességeket mutatott (lásd 4.4 pont).

**2. táblázat**

**Klinikai vizsgálatokban emelkedett GPT (ALAT)-aktivitást mutató betegek aránya**

Indikáció	Betegek száma <sup>3</sup>		Utánkövetési idő középértéke (hét) <sup>4</sup>		≥ 3 x normálérték felső határa		≥ 5 x normálérték felső határa	
	placebo	infiximab	placebo	infiximab	placebo	infiximab	placebo	infiximab
Rheumatoid arthritis <sup>1</sup>	375	1087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Crohn-betegség <sup>2</sup>	324	1034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Gyermekkori Crohn-betegség	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4%	N/A	1,5%
Colitis ulcerosa	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Gyermekkori colitis ulcerosa	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7%	N/A	1,7%
Spondylitis ankylopoetica	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Arthritis psoriatica	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Plakk psoriasis	281	1175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

1 A placebo-csoport betegek metotrexát-kezelésben, míg az infliximab-csoport betegek infliximab- és metotrexát-kezelésben részesültek.

2 A placebo-csoport betegek az ACCENT I-ben és az ACCENT II-ben - a két III. fázisú, Crohn-betegségben folytatott vizsgálatban – 5 mg/ttkg kezdő infliximab adagot kaptak a vizsgálat kezdetén, és placebo-t a fenntartó kezelés során. A placebo fenntartó csoportba randomizált, majd később az infliximab csoportba átsorolt betegeket a GPT (ALAT)-vizsgálat szempontjából az infliximab csoportban vették figyelembe. A Crohn betegségben-folytatott IIIb fázisú vizsgálatban (SONIC) a placebo-karba sorolt betegek aktív kontrollként 2,5 mg/ttkg/nap AZA-t kaptak a placebo infliximab infúzió mellett.

3 Azoknak a betegeknek a száma, akiknél értékelték a GPT (ALAT)-szintet

4 A medián utánkövetési idő a kezelt betegek adatain alapul.

Antinukleáris antitestek (ANA)/Kétszálú DNS (dsDNS) elleni antitestek

Klinikai vizsgálatokban infliximabbal kezelt, a kiinduláskor ANA-negatív betegek körülbelül fele vált ANA-pozitívvá a vizsgálat során, szemben a placebo-kezelésben részesült betegek egyötödével.

Infliximabbal kezelt beteg közül körülbelül 17% esetében észleltek újonnan kialakult dsDNS elleni antitestet, míg a placebóval kezelt beteg közül ez 0% volt.

Az utolsó értékeléskor az infliximabbal kezelt betegek 57%-a pozitív maradt a dsDNS elleni antitestre. Lupus és lupusszerű tünetegyüttesrel kapcsolatos bejelentések azonban továbbra sem gyakoriak (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Juvenilis rheumatoid arthritises betegek

Az infliximabot egy vizsgálat során 120, metotrexát ellenére aktív juvenilis rheumatoid arthritisben szenvedő betegen vizsgálták (életkor: 4-17 év). A betegek 3, illetve 6 mg/ttkg infliximabot kaptak a 3-adagos indukciós kezelés (0, 2, 6. vagy 14, 16, 20. hét), valamint az azt követő fenntartó kezelés során, minden 8. héten, metotrexáttal kombinálva.

### *Infúziós reakciók*

Az infúziós reakciók gyakorisága a juvenilis rheumatoid arthritisben szenvedő betegek 3 mg/ttkg-os adagot kapó csoportjánál 35%, a 6 mg/ttkg-os adagot kapók csoportjánál pedig 17,5% volt.

A 3 mg/ttkg-os infliximab csoportban a 60 beteg közül 4-nél fordult elő súlyos infúziós reakció és 3 beteg jelentett valószínű anafilaxiás reakciót (ezek közül kettő a súlyos infúziós reakciók között volt). A 6 mg/ttkg-os csoportban 57 betegből 2-nél fordult elő súlyos infúziós reakció, s ezek közül egy volt valószínű anafilaxiás reakció (lásd 4.4 pont).

### *Immunogenitás*

Infliximab elleni antitestek a 3 mg/ttkg-ot kapó betegek 38%-ánál, míg a 6 mg/ttkg-ot kapó betegek 12%-ánál alakultak ki. Az antitest titerek jelentősen magasabbak voltak a 3 mg/ttkg-os csoportban a 6 mg/ttkg-os csoporttal összehasonlítva.

### *Fertőzések*

Fertőzések a 3 mg/ttkg-ot kapó gyermekek 68%-ánál (41/60) alakultak ki 52 hét alatt, a 6 mg/ttkg infliximabot kapó gyermekek 65%-ánál (37/57) 38 hét alatt és a placebót kapó gyermekek 47%-ánál (28/60) 14 hét alatt (lásd 4.4 pont).

### Gyermekgyógyászati Crohn-betegek

A REACH vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a következő mellékhatásokat jelentették gyakrabban gyermekgyógyászati Crohn-betegeknél, mint felnőtt Crohn-betegeknél: anaemia (10,7%), vér a székletben (9,7%), leukopenia (8,7%), kipirulás (8,7%), vírusfertőzés (7,8%), neutropenia (6,8%), bakteriális fertőzés (5,8%), légúti allergiás reakció (5,8%). Ezenkívül csonttörést (6,8%) is jelentettek – ok-okozati összefüggést azonban nem állapítottak meg. A további külön figyelmet érdemlő események tárgyalása az alábbiakban található.

### *Infúziós reakciók*

A REACH vizsgálatban a randomizált betegek 17,5%-a tapasztalt 1 vagy több infúziós reakciót. Súlyos infúziós reakciók nem voltak, továbbá a REACH vizsgálatban 2 betegnél jelentkezett nem súlyos anafilaxiás reakció.

### *Immunogenitás*

Infliximab elleni antitesteket 3 (2,9%) gyermekgyógyászati betegnél mutattak ki.

### *Fertőzések*

A REACH vizsgálat során a randomizált, infliximabbal kezelt betegek 56,3%-ánál jelentettek fertőzést. Gyakrabban jelentettek fertőzést azoknál a betegeknél, akik 8 hetente, mint akik 12 hetente kapták az infúziót (73,6% és 38,0%), míg súlyos fertőzést 3 beteg esetében jelentettek a 8 hetenkénti, és 4 betegnél a 12 hetenkénti fenntartó kezelést kapó terápiás csoportban. A leggyakrabban jelentett fertőzés a felsőlégúti fertőzés és pharyngitis, a leggyakrabban jelentett súlyos fertőzés a tályog volt. Három tüdőgyulladás (1 súlyos) és két herpes zoster esetet (mindkettő nem súlyos) jelentettek.

### Colitis ulcerosában szenvedő gyermekek

Összességében, a gyermekkori colitis ulcerosa vizsgálatban (C0168T72) és a felnőttkori colitis ulcerosa vizsgálatokban (ACT 1 és ACT 2) jelentett mellékhatások általában konzisztensek voltak. A C0168T72 vizsgálatban a leggyakoribb mellékhatások a felső légúti fertőzések, pharyngitis, hasi fájdalom, láz és fejfájás voltak. A leggyakoribb nemkívánatos esemény a colitis ulcerosa súlyosbodása volt, melynek előfordulási gyakorisága magasabb volt a fenntartó kezelést 12 hetente, mint azt 8 hetente kapó betegeknél.

### *Infúziós reakciók*

Összességében, 60 kezelt beteg közül 8-nál (13,3%) fordult elő egy vagy több infúziós reakció, 22-ből 4 (18,2%) a 8 hetente, 23-ből 3 (13,0%) a 12 hetente fenntartó kezelést kapó terápiás

csoporthoz. Súlyos infúziós reakciókat nem jelentettek. Az összes infúziós reakció enyhe vagy közepes intenzitású volt.

#### *Immunogenitás*

Infliximab elleni antitesteket 4 (7,7%) betegnél mutattak ki az 54. hétig.

#### *Fertőzések*

A C0168T72 vizsgálatban kezelt 60 beteg közül 31 (51,7%) betegnél jelentettek fertőzéseket és 22 (36,7%) esetben orális vagy parenterális antibiotikum-kezelésre volt szükség. A C0168T72 vizsgálatban a fertőzések aránya hasonló volt a Crohn-betegségben szenvedő gyermekek körében végzett vizsgálatéhoz (REACH), de magasabb volt a colitis ulcerosában szenvedő felnőtteken végzett vizsgálatokban (ACT 1 és ACT 2) tapasztaltnál képest. A C0168T72 vizsgálatban a fertőzések teljes incidenciája 13/22 (59%) volt a 8 hetente és 14/23 (60,9%) a 12 hetente fenntartó kezelést kapó terápiás csoportban. A felsőlégúti fertőzések (7/60 [12%]) és a pharyngitis (5/60 [8%]) voltak a leggyakrabban jelentett légzőszervi fertőzések. Súlyos fertőzéseket a kezelt betegek 12%-ánál (7/60) jelentettek.

Ebben a vizsgálatban több beteg volt a 12 és 17 év közötti korcsoportban (45/60 [75,0%]), mint a 6 és 11 év közötti korcsoportban (15/60 [25,0%]). Bár a betegek száma mindegyik alcsoportban túl kevés ahhoz, hogy bármilyen végleges következtetést lehessen levonni az életkor biztonsági eseményekre gyakorolt hatásáról, a súlyos nemkívánatos eseményeket tapasztaló és a nemkívánatos események miatt a kezelést abbahagyó betegek aránya magasabb volt a fiatalabb korcsoportban, mint az idősebb korcsoportban. Noha a fertőzések aránya is magasabb volt a fiatalabb korcsoportban, a súlyos fertőzések aránya viszont hasonló volt a két korcsoportban. A nemkívánatos események és az infúziós reakciók összaránya a 6 és 11 év közötti valamint a 12 és 17 év közötti korcsoportban hasonló volt.

#### Forgalomba hozatalt követő tapasztalat

Infliximab kapcsán gyermekgyógyászati populációban előforduló, a forgalomba hozatalt követő, spontán, súlyos mellékhatások között szerepelt a hepatosplenicus T-sejtes lymphoma, az átmeneti májenzimeltérések, a lupusszerű tünetegyüttes és a pozitív autoantitestek (lásd 4.4 és a 4.8 pont).

#### Egyéb különleges betegcsoportok

##### Idősek

A rheumatoid arthritisben végzett klinikai vizsgálatokban a súlyos fertőzések gyakorisága nagyobb volt a 65 éves vagy annál idősebb, infliximab- és metotrexát-kezelésben részesülő betegek (11,3%), mint a 65 évesnél fiatalabb betegek esetén (4,6%). A metotrexát monoterápiában részesülő, 65 éves vagy annál idősebb betegeknél a súlyos fertőzések gyakorisága 5,2%, míg a 65 évesnél fiatalabbnál ez 2,7% volt (lásd 4.4 pont).

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Túlادagolásról nem számoltak be. Az egyszeri adagok 20 mg/ttkg mennyiségig nem váltottak ki toxikus hatásokat.



## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, tumor nekrozis faktor alfa (TNF<sub>α</sub>) gátló anyagok, ATC kód: L04AB02

A Remsima hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) érhető el.

#### Hatásmechanizmus

Az infliximab humán-murin eredetű, kiméra-szerkezetű monoklonális antitest, mely nagy affinitással kötődik a TNF<sub>α</sub>-nak mind az oldható, mind a transzmembrán formájához, de nem kötődik a limfotoxin-alfához (TNF<sub>β</sub>).

#### Farmakodinámiás hatások

A legkülönbözőbb *in vitro* bioassay-kben tapasztaltak szerint az infliximab meggátolja a TNF<sub>α</sub> funkcionális aktivitását. Transzgenetikus egerekben, ahol a humán TNF<sub>α</sub> folyamatos expressziója következtében polyarthritisz alakul ki, az infliximab meggátolta a betegség megjelenését, a kifejlődött betegségben pedig az ízületi kopások regenerációját tette lehetővé. *In vivo*, az infliximab gyorsan stabil komplexeket képez a humán TNF<sub>α</sub>-val, amely folyamat így a TNF<sub>α</sub> bioaktivitásának csökkenését eredményezi.

Rheumatoid arthritisz betegek ízületeiben emelkedett TNF<sub>α</sub> koncentrációt találtak, mely korrelál a betegség fokozott aktivitásával. Rheumatoid arthritiszben az infliximabbal történő kezelés csökkentette a gyulladásosejtek beszűrődését az ízület gyulladt területére, továbbá a celluláris adhéziót, a kemotaxist és a szöveti degradációt befolyásoló molekulák expresszióját. Infliximab-kezelés után a betegekben az alapértékhez viszonyítva csökkent szérumszintű interleukin 6 (IL-6) és C-reaktív protein szintet és a csökkent hemoglobinszintű rheumatoid arthritisz betegekben emelkedett hemoglobinszintet figyeltek meg. A kezelt betegek sejtjeivel összehasonlítva, a perifériás vérben a lymphocyták nem mutattak további szignifikáns mennyiségi és proliferációs képességbeli csökkenést az *in vitro* alkalmazott mitotikus ingerekre. Psoriasisos betegekben az infliximab-kezelés csökkentette az epidermalis gyulladást, és normalizálta a keratinocyták differenciálódását a psoriasisos plakkokban. Arthritis psoriaticában a rövid távú infliximab-kezelés csökkentette a T-sejtek és a vérérdények számát a synoviumban és a psoriasisos bőrben.

Az infliximab-kezelés előtt és az után 4 héttel vett vastagbél-biopszia szövettani értékelése a detektálható TNF<sub>α</sub> jelentős csökkenését mutatta. A Crohn-betegek infliximab-kezelésének köszönhetően a C-reaktív protein gyulladásosejtes marker rendszerint magas szérumszintje is jelentősen csökkent. Az infliximabbal kezelt betegek perifériás összefehérsejtszáma minimális mértékben változott, jóllehet a lymphocytá-, monocytá- és neutrofilszám a normál tartományhoz közelített. Az infliximab-kezelésben részesülő betegek perifériás vérének mononukleáris sejtjei (PBMC) az ingerekre nem mutattak csökkent proliferatív válaszadási képességet a kezelt betegekkel összehasonlítva, és nem figyeltek meg jelentős változást a stimulált PBMC citokintermelésében sem. A bélnyálkahártya lamina propria rétegéből biopsziával vett mononukleáris sejtek elemzése azt mutatta, hogy az infliximab-kezelés a TNF<sub>α</sub> és a γ-interferon expressziójára képes sejtek számát csökkentette. További szövettani vizsgálatok alapján bebizonyosodott, hogy az infliximab-kezelés csökkenti a gyulladásosejtek infiltrációját a bél érintett területeire és csökkenti e helyeken a gyulladásosejtes markerek jelenlétét. A bélnyálkahártya endoszkópos vizsgálatai kimutatták a mucosa regenerációját infliximabbal kezelt betegekben.

## Klinikai hatásosság és biztonságosság

### Felnőttkori rheumatoid arthritis

Az infliximab hatékonyságát két multicentrikus, randomizált, kettős vak, kulcsfontosságú klinikai vizsgálatban mérték fel: ATTRACT és ASPIRE. Mindkét vizsgálatban megengedett volt állandó dózisú folsav, orális kortikoszteroid ( $\leq 10$  mg/nap) és/vagy nem szteroid gyulladáscsökkentő (non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID) egyidejű adása.

Az elsődleges végpont a tünetek és panaszok csökkenése volt, melyet az American College of Rheumatology kritériumai alapján értékelték (ACR20 az ATTRACT esetében, meghatározó ACR-N az ASPIRE esetében), valamint a strukturális ízületi károsodás prevenciója és a fizikális funkciók javulása. A tünetek és panaszok csökkenését jelentette, ha a fájdalmas és duzzadt ízületek száma legalább 20%-kal kevesebb lett (ACR20) és javulás mutatkozott a következő 5 kategória közül 3 esetében: (1) a vizsgáló általános megítélése, (2) a beteg általános megítélése, (3) funkcióképesség/korlátozottság mértéke, (4) vizuális analóg fájdalomskála, (5) vörösvérsejt-süllyedés vagy C-reaktív protein érték. Az ACR-N ugyanazokat a kategóriákat használja, mint az ACR20, számításakor a duzzadt ízületi számban, fájdalmas ízületi számban bekövetkezett legkisebb százalékos javulást és a fennmaradó 5 összetevő középértékét veszik figyelembe. A kezeken és lábakon a strukturális ízületi károsodást (erózió, ízületi rés szűkülete) a van der Heijde-módosított Sharp pontszám (0-440) alkalmazásával, a kiindulási értékhez viszonyított változás alapján határozták meg. A betegek fizikális funkcióit jellemző pontszám kiindulási értékének időbeli, átlagos változását egy egészségfelmérő kérdőív (Health Assessment Questionnaire; HAQ: 0-3 skála) alapján határozták meg.

Az ATTRACT vizsgálat a kezelésre adott választ értékelte a 30., 54. és 102. héten egy placebokontrollos vizsgálatban, melyben 428, metotrexát-kezelés ellenére aktív rheumatoid arthritisben szenvedő beteg vett részt. A betegek körülbelül 50%-a a III. funkcionális osztályba tartozott. A betegek placebót vagy 3 mg/ttkg, illetve 10 mg/ttkg infliximabot kaptak a 0., 2. és 6. héten, majd ezt követően 4 vagy 8 hetenként. A vizsgálatba való beválasztás előtti 6 hónapban minden beteg stabil dózisban kapta a metotrexátot (középérték 15 mg/hét), és a vizsgálat végéig ezt a stabil dózist kellett tovább kapniuk.

Az 54. hét eredményeit (ACR20, van der Heijde-módosított Sharp összpontszám és HAQ) a 3. táblázat mutatja. A 30. és 54. héten az összes, infliximabbal kezelt csoportban nagyobb mértékű volt a klinikai válasz (ACR50 és ACR70), összehasonlítva a csak metotrexáttal kezelt csoporttal.

Az 54. héten a strukturális ízületi károsodás (erózió, ízületi rés szűkülete) progressziójának csökkenését figyelték meg az összes, infliximabbal kezelt csoportban (3. táblázat).

Az 54. héten megfigyelt hatások a 102. hétig fennmaradtak. Az abbamaradt kezelések miatt nem lehet meghatározni az infliximabbal, illetve a csak metotrexáttal kezelt csoportok közötti hatás különbségének nagyságát.

**3. táblázat**  
**ACR20-ra, strukturális ízületi károsodásra és fizikális funkciókra kifejtett hatás az 54. héten, ATTRACT**

	Kontroll <sup>a</sup>	infliximab <sup>b</sup>				Összes infliximab <sup>b</sup>
		3 mg/ttkg 8 hetente	3 mg/ttkg 4 hetente	10 mg/ttkg 8 hetente	10 mg/ttkg 4 hetente	
ACR20-as választ adó beteg/értékelt beteg (%)	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Összpontszám <sup>d</sup> (van der Heijde-módosított Sharp pontszám)						
Változás a kiinduláshoz képest (átlag $\pm$ SD <sup>e</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

	Kontroll <sup>a</sup>	infliximab <sup>b</sup>				Összes infliximab <sup>b</sup>
		3 mg/ttkg 8 hetente	3 mg/ttkg 4 hetente	10 mg/ttkg 8 hetente	10 mg/ttkg 4 hetente	
Középérték (Interkvartilis tartomány)	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)
Progressziómentes beteg/értékelt beteg (%) <sup>c</sup>	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
HAQ időbeli változása a kiinduláshoz képest <sup>e</sup> (értékelt beteg)	87	86	85	87	81	339
Átlag ± SD <sup>c</sup>	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 kontroll = Minden betegnek aktív rheumatoid arthritis volt a vizsgálatba való beválasztás előtti 6 hónapos stabil dóziszú metotrexát-kezelés ellenére, és a vizsgálat végéig ezt a stabil dózist kellett tovább kapniuk. Megengedett volt állandó dóziszú ( $\leq 10$  mg/nap) orális kortikoszteroid és/vagy NSAID egyidejű adása, továbbá a betegek folsavpótlásban részesültek.
- b minden infliximab-kezelést metotrexát- és folsavkombinációban adtak, néhányat kortikoszteroid és/vagy NSAID mellett
- c  $p < 0,001$  minden infliximabbal kezelt csoport esetében, a kontrollhoz képest
- d a nagyobb érték súlyosabb ízületi károsodást jelent.
- e HAQ = egészségfelmérő kérdőív (Health Assessment Questionnaire): nagyobb érték kisebb mértékű korlátozottságot jelent.

Az ASPIRE vizsgálat a kezelésre adott választ értékelte az 54. héten 1004 metotrexáttal korábban nem kezelt, korai (betegség fennállásának ideje  $\leq 3$  év, középérték 0,6 év) aktív rheumatoid arthritisben szenvedő (duzzadt és fájdalmas ízületi szám középértéke rendre 19 és 31) betegben. Minden beteg kapott metotrexátot (optimalizáltan 20 mg/hét dózisban a 8. hétre) és vagy placebót, vagy 3 mg/ttkg, illetve 6 mg/ttkg dózisban infliximabot a 0., 2. és 6. héten, majd ezt követően minden 8. héten. Az 54. heti eredményeket a 4. táblázat mutatja.

Az 54 hetes kezelést követően az infliximab mindkét dózisa metotrexáttal kombinálva statisztikailag szignifikánsan nagyobb javulást eredményezett a tünetekben az önmagában alkalmazott metotrexáthoz képest, amit az ACR20, 50 és 70 választ elérő betegek százalékos arányával határoztak meg.

Az ASPIRE-ben a betegek több mint 90%-ának volt legalább 2 értékelhető röntgenfelvétele. A strukturális károsodás progressziójának lassulása volt tapasztalható a 30. és az 54. héten az infliximab + metotrexát csoportban, összehasonlítva a csak metotrexáttal kezelt csoporttal.

**4. táblázat**  
**ACR<sub>n</sub>-re, strukturális ízületi károsodásra és fizikális funkciókra kifejtett hatás az 54. héten, ASPIRE**

	Placebo + MTX	Infliximab + MTX		
		3 mg/ttkg	6 mg/ttkg	Összevont
Randomizált betegek	282	359	363	722
Százalékos ACR-javulás				
Átlag ± SD <sup>a</sup>	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Változás a kiinduláshoz képest a van der Heijde-módosított Sharp összpontszámában <sup>b</sup>				
Átlag ± SD <sup>a</sup>	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Középérték	0,43	0,00	0,00	0,00

	Infliximab + MTX			
	Placebo + MTX	3 mg/ttkg	6 mg/ttkg	Összevont
A 30-tól az 54. hétig időben átlagolt HAQ-javulás a kiinduláshoz képest <sup>c</sup>				
Átlag ± SD <sup>d</sup>	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

a  $p < 0,001$  minden infliximab-kezelési csoportra a kontrollal összehasonlítva.

b a nagyobb érték súlyosabb ízületi károsodást jelent.

c HAQ = egészségfelmérő kérdőív (Health Assessment Questionnaire): nagyobb érték kisebb mértékű korlátozottságot jelent.

d  $p = 0,030$  és  $< 0,001$  rendre a 3 mg/ttkg és a 6 mg/ttkg kezelési csoportokra a placebo + MTX-tal összehasonlítva.

A rheumatoid arthritisben alkalmazott dózisztitrálást alátámasztó adatok az ATTRACT-, az ASPIRE- és a START vizsgálatból származnak. A START egy randomizált, multicentrikus, kettős vak, 3-karú, párhuzamos csoportú biztonságossági vizsgálat volt. Az egyik vizsgálati kar (2. csoport,  $n = 329$ ) nem kielégítően reagáló betegeinél megengedték a dózis titrálását 1,5 mg/ttkg-onkénti emeléssel, 3 mg/ttkg-tól 9 mg/ttkg-ig. A betegek többségénél (67%) nem volt szükség a dózis titrálására. A dózisztitrálást igénylő betegek 80%-ánál klinikai választ tapasztaltak, s ezek többsége (64%) mindössze egyetlen 1,5 mg/ttkg-os dózismódosítást igényelt.

### Felnőttkori Crohn-betegség

#### *Indukciós kezelés közepes, illetve súlyos fokú, aktív Crohn-betegségben*

Az egyszeri adagolású infliximab-kezelés hatásosságát aktív Crohn-betegek (Crohn-betegség

Aktivitási Index (CDAI)  $\geq 220$ ;  $\leq 400$ ) esetén értékelték egy randomizált, kettős vak,

placebokontrollos dózis-hatás vizsgálatban, melyet 108 betegen végeztek. A 108 beteg közül 27-et kezeltek az infliximab ajánlott, 5 mg/ttkg-os adagjával. Előzetesen egyik beteg sem reagált megfelelően a korábban alkalmazott hagyományos kezelésre. A stabil dózisban egyidejűleg alkalmazott hagyományos kezelés megengedett volt, melyet a betegek 92%-a továbbra is kapott.

Az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akik klinikai választ tapasztaltak, ami definíció szerint az alapállapothoz képest CDAI  $\geq 70$  pontos javulás a 4. heti értékelés során úgy, hogy közben a Crohn-betegség miatt nem emelték az egyéb gyógyszerek adagját, illetve nem végeztek sebészeti beavatkozást. A 4. héten választ mutató betegek állapotát tovább figyelték a 12. hétig. A másodlagos végpontok közé tartozott a 4. héten klinikai remisszióban levő (CDAI  $< 150$ ), illetve az idő függvényében klinikai választ mutató betegek aránya.

Az egyszeri, 5 mg/ttkg-os adag beadását követően a 4. héten 22/27 (81%) infliximabbal kezelt beteg ért el klinikai választ, míg ez 4/25 (16%) placebóval kezelt betegnél következett be ( $p < 0,001$ ). Szintén a 4. héten, 13/27 (48%) infliximabbal kezelt betegnél volt tapasztalható klinikai remisszió (CDAI  $< 150$ ), míg ez 1/25 (4%) placebóval kezelt betegnél következett be. Választ már két héten belül megfigyeltek, a maximális hatás pedig a 4. héten volt tapasztalható. A 12. heti, utolsó értékeléskor 13/27 (48%) infliximabbal kezelt beteg továbbra is adott klinikai választ.

#### *Fenntartó kezelés közepes, illetve súlyos fokú, aktív Crohn-betegségben szenvedő felnőtteknél*

Az ismételt infliximab infúziók hatásosságát egy 1 éves vizsgálatban tanulmányozták (ACCENT I).

Összesen 573, közepesen súlyos/súlyos, aktív Crohn-betegségben szenvedő beteg (CDAI

$\geq 220 \leq 400$ ) kapott egyszeri 5 mg/ttkg infúziót a 0. héten. A beválasztott 580 beteg

közül 178 (30,7%) besorolása súlyos volt (CDAI pontszám  $> 300$  és kiegészítő kortikoszteroid és/vagy immunszuppresszív-kezelés), amely megfelel a javallatoknál megadott populációnál leírtaknak (lásd 4.1 pont). A 2. héten értékelték a betegek klinikai választát és a három kezelési csoport - fenntartó placebo-kezelés, 5 mg/ttkg fenntartó kezelés és 10 mg/ttkg fenntartó kezelés - egyikébe sorolták őket, véletlenszerűen. Minhárom csoport ismételt infúziókat kapott a 2., 6. héten, majd minden 8. héten.

Az 573, véletlenszerűen besorolt beteg közül 335 (58%) mutatott választ a 2. héten. Ezeket a betegeket 2. héten reagálóknak nevezték el, és belevették őket az elsődleges kiértékelésbe (lásd 5. táblázat). A 2. héten választ nem mutató betegek közül 32% (26/81) a fenntartó placebo-kezelési csoportban és 42% (68/163) az infliximab csoportban a 6. hétre klinikai választ mutatott. Ezután már nem volt különbség a csoportok között a késői választ mutatók számában.

Az elsődleges társvégpontok voltak még: a klinikai remisszióban lévő betegek aránya (CDAI < 150) a 30. héten, valamint a válasz megszűnéséig eltelt idő az 54. hétig vizsgálva. A kortikoszteroidok fokozatos leépítése a 6. hét után megengedett volt.

**5. táblázat**  
**A válaszadás és a remisszió arányára gyakorolt hatások; az ACCENT I-ből származó adatok (2. héten reagálók)**

	ACCENT I (2. héten reagálók)		
	Placebo fenntartó (n=110)	Infliximab fenntartó 5 mg/kg (n=113)	Infliximab fenntartó 10 mg/kg (n=112)
		(p-érték)	(p-érték)
A válasz megszűnéséig eltelt idő közéértéke az 54. hétig vizsgálva	19 hét	38 hét (0,002)	> 54 hét (< 0,001)
<b>30. hét</b>			
Klinikai válasz <sup>a</sup>	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Klinikai remisszió	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Szteroidmentes remisszió	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
<b>54. hét</b>			
Klinikai válasz <sup>a</sup>	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Klinikai remisszió	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Tartós szteroidmentes remisszió <sup>b</sup>	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

a CDAI csökkenés  $\geq 25\%$  és  $\geq 70$  pont.

b CDAI < 150 mind a 30., mind a 54. héten, és szteroid-kezelés mentesség az 54. hetet megelőző 3 hónap során azoknál a betegeknél, akik kiinduláskor kortikoszteroidot kaptak.

Azoknak a betegeknél, akik a kezelésre reagáltak ugyan, de ezután a kedvező klinikai hatás megszűnt, a 14. héttől elkezdve megengedték, hogy áttérjenek az eredeti randomizáció szerinti csoportjuk adagjánál 5 mg/ttkg-mal magasabb infliximab adagra. A klinikai hatást 5 mg/ttkg fenntartókezelés mellett elvesztő betegek 89%-a (50/56) a 14. hét után reagált a 10 mg/ttkg-mal végzett kezelésre.

Az életminőségi mutatókban javulás, a betegséggel összefüggő hospitalizációban, valamint a kortikoszteroid alkalmazásban pedig csökkenés mutatkozott a 30. és 54. hétnél a fenntartó infliximab-kezelési csoportokban, összehasonlítva a fenntartó placebo-csoporttal.

Az infliximabot AZA-val vagy anélkül, egy olyan randomizált, kettős vak, aktív komparátoros vizsgálatban (SONIC) értékelték, amelyben 508 közepes, illetve súlyos fokú, aktív Crohn-betegségben (CDAI  $\geq 220 \leq 450$ ) szenvedő beteg vett részt. A bevont betegek azelőtt nem részesültek sem biológiai sem immunszuppresszáns kezelésben, és betegségük medián időtartama 2,3 év volt. A vizsgálatba való belépéskor a betegek 27,4%-a szisztémás kortikoszteroidokat, 14,2%-a budeszolidot és 54,3%-a 5-ASA készítményeket kapott. A betegek randomizálás után vagy AZA vagy infliximab

monoterápiát vagy infliximab és AZA kombinációs kezelést kaptak. Infliximabot a 0., 2., 6. héten, majd 8 hetente adták 5 mg/kg-os dózisban. Az AZA-t 2,5 mg/kg-os dózisban, naponta adták.

A vizsgálat elsődleges végpontja a 26. heti kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió volt, definíciója szerint azok a klinikai remisszióban lévő betegek (CDAI < 150), akik legalább 3 hete nem szedtek orális szisztémás kortikoszteroidokat (prednizon vagy azzal egyenértékű), vagy napi 6 mg budezonidnál nagyobb adagot. Az eredményeket lásd a 6. táblázatban. Az AZA monoterápiás csoporthoz (16,5%) képest az infliximab monoterápiás csoportban (30,1%,  $p = 0,023$ ) valamint az infliximabot AZA-val kombinációban kapó csoportban (43,9%,  $p < 0,001$ ) szignifikánsan nagyobb volt a nyálkahártya gyógyulást mutató betegek aránya a 26. héten.

**6. táblázat**

**A 26. héten kortikoszteroid-mentes klinikai remissziót elérő betegek százalékos aránya, SONIC**

	AZA monoterápia	Infliximab monoterápia	Infliximab + AZA kombinációs terápia
<b>26. hét</b>			
Az összes randomizált beteg	30,0% (51/170)	44,4% (75/169) ( $p = 0,006$ )*	56,8% (96/169) ( $p < 0,001$ )*

\* A p-értékek az egyes infliximab-csoportoknak az AZA monoterápiás csoporttal való összehasonlítását képviselik.

Hasonló tendenciát figyeltek meg a kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió elérésében az 50. héten. Ezenkívül, az infliximab esetében IBDQ alapján mért életminőség javulást is megfigyeltek.

*Indukciós kezelés fisztulaképződéssel járó, aktív Crohn-betegségben*

Olyan, fisztulaképződéssel járó Crohn-betegségben szenvedő 94 betegben, akiknek a fisztulája már legalább 3 hónapja kialakult, szintén végeztek a hatékonyságot értékelő, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatot. Ezek közül 31 beteget kezeltek 5 mg/ttkg infliximabbal. A betegek megközelítően 93%-a kapott előzőleg antibiotikus vagy immunszuppresszív terápiát.

A stabil dózisban egyidejűleg alkalmazott hagyományos kezelés megengedett volt, melyek közül legalább egyféle terápiát a betegek 83%-a továbbra is kapott. A betegek placebót vagy infliximabot kaptak három alkalommal, a 0., 2. és 6. héten. A betegek állapotát 26 hétig figyelték meg. A vizsgálat elsődleges végpontja azon betegek aránya volt, akiknél klinikai választ tapasztaltak, ami definíció szerint legalább két, egymást (4 hét különbséggel) követő felülvizsgálat során az alapállapothoz képest  $\geq 50\%$ -os csökkenést jelent azon váladékozó fisztulák számában, amelyek enyhe nyomásra ürülnek, és közben nem növelték a Crohn-betegség egyéb gyógyszereinek alkalmazását, továbbá sebészeti beavatkozást sem végeztek a betegség miatt.

Az 5 mg/ttkg infliximab-kezelésben részesülő betegek 68%-a (21/31) ért el klinikai választ a placebóval kezelt betegek 26%-ával (8/31) szemben ( $p = 0,002$ ). Az infliximabbal kezelt csoportban a válasz megjelenési idejének medián értéke 2 hét volt. A válasz időtartamának medián értéke 12 hét volt. Ezenkívül, az infliximabbal kezelt betegek 55%-ánál zárult be az összes fisztula, szemben a placebóval kezelt betegek 13%-ával ( $p = 0,001$ ).

*Fenntartó kezelés fisztulaképződéssel járó, aktív Crohn-betegségben*

A fisztulaképződéssel járó Crohn-betegségben szenvedő betegek esetében az infliximab ismételt adagolásának hatásosságát egy 1 éves vizsgálatban (ACCENT II) tanulmányozták. Összesen 306 beteg részesült 3 alkalommal, a 0., 2. és 6. héten 5 mg/ttkg-os infliximab-kezelésben. A kiinduláskor a betegek 87%-ának volt perianalis fisztulája, 14%-ának hasi fisztulája, 9%-ának rectovaginalis fisztulája. A CDAI medián értéke 180 volt. A 14. héten 282 beteg klinikai választ értékelték, és véletlenszerű besorolás alapján placebót vagy 5 mg/ttkg infliximabot kaptak minden 8. héten, a 46. hétig.

A 14. héten reagálóknál (195/282) megvizsgálták az elsődleges végpontot, ami a randomizációtól a válasz megszűnéséig eltelt idő volt (lásd 7. táblázat). A kortikoszteroidok fokozatos leépítése a 6. hét után megengedett volt.

**7. táblázat**  
**A válaszadás arányára gyakorolt hatások; az ACCENT II-ből származó adatok**  
**(14. héten reagálók)**

	ACCENT II (14. héten reagálók)		
	Placebo fenntartó (n=99)	Infliximab fenntartó (5 mg/kg) (n=96)	p-érték
A válasz megszűnéséig eltelt idő közéértéke az 54. hétig vizsgálva <b>54. hét</b>	14 hét	> 40 hét	< 0,001
Fisztula-válasz (%) <sup>a</sup>	23,5	46,2	0,001
Teljes fistula-válasz (%) <sup>b</sup>	19,4	36,3	0,009

a  $\geq 4$  hét alatt a váladékozó fistulák számának  $\geq 50\%$ -os csökkenése a kiindulási értékhez képest.

b Váladékozó fistula nincs.

Azok a betegek, akik a kezelésre kezdetben reagáltak ugyan, de ezt követően a válasz megszűnt, a 22. héttől kezdve áttérhettek egy aktív, ismételt kezelésre, az eredeti randomizáció szerinti csoportjuk adagjánál 5 mg/ttkg-mal magasabb infliximab adaggal, minden 8. héten. Az 5 mg/ttkg infliximab-csoportból azok a betegek, akik a fistula-válasz megszűnése miatt áttértek a 22. héten, 57% (12/21) reagált a 8 hetenként 10 mg/ttkg-mal végzett ismételt kezelésre.

A placebo- és az infliximab-csoport között nem volt szignifikáns különbség azon betegek arányát tekintve, akiknél az 54. héten az összes fistula tartós záródása volt tapasztalható, továbbá olyan tünetek vonatkozásában, mint a végbélfájdalom, tályogok és húgyúti fertőzés, illetve a kezelés idején újonnan kialakuló fistulák számára vonatkozóan.

Az infliximabbal 8 hetenként végzett fenntartó kezelés a placebohoz képest szignifikánsan csökkentette a betegséggel összefüggő hospitalizációk és műtétek gyakoriságát. Ezen túlmenően megfigyelhető volt a kortikoszteroid alkalmazás csökkenése és az életminőség javulása is.

#### Felnőttkori colitis ulcerosa

Az infliximab biztonságosságát és hatásosságát közepesen súlyos-súlyos aktív colitis ulcerosában (Mayo pontszám 6-12; endoszkópiás részpontszám  $\geq 2$ ) szenvedő, hagyományos kezelésre [per os kortikoszteroidok, aminoszalicilátok és/vagy immunmodulánsok (6-MP, azatioprin)] nem megfelelően reagáló felnőtteknél két (ACT 1 és ACT 2) randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálat során értékelték. Stabil dózisban, egyidejűleg alkalmazott aminoszalicilát, kortikoszteroid és/vagy immunmoduláns megengedett volt. Mindkét vizsgálat során a betegek randomizált módon részesültek placeboiban, 5 mg /ttkg infliximab- vagy 10 mg/ttkg infliximab-terápiában a 0., 2., 6., 14. és 22. héten, továbbá az ACT 1 vizsgálatban a 30., 38. és 46. héten. Kortikoszteroidok fokozatos leépítése a 8. hét után megengedett volt.

**8. táblázat**  
**A klinikai válaszra gyakorolt hatás, klinikai remisszió és nyálkahártya-gyógyulás a 8. és a 30. héten.**

**Az ACT 1 és ACT 2 vizsgálatból származó összesített adatok.**

	Placebo	Infliximab		Összesített
		5 mg/ttkg	10 mg/ttkg	
Randomizált vizsgálati alanyok	244	242	242	484
<b>Klinikai választ és tartós klinikai választ mutató vizsgálati alanyok aránya</b>				
Klinikai válasz a 8. héten <sup>a</sup>	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Klinikai válasz a 30. héten <sup>a</sup>	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Tartós klinikai válasz (klinikai válasz mind a 8., mind a 30. héten) <sup>a</sup>	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
<b>Klinikai remissziót és tartós remissziót mutató vizsgálati alanyok aránya</b>				
Klinikai remisszió a 8. héten <sup>a</sup>	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Klinikai remisszió a 30. héten <sup>a</sup>	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Tartós remisszió (remisszió mind a 8., mind a 30. héten) <sup>a</sup>	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
<b>Nyálkahártya-gyógyulást mutató vizsgálati alanyok aránya</b>				
Nyálkahártya-gyógyulás a 8. héten <sup>a</sup>	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Nyálkahártya-gyógyulás a 30. héten <sup>a</sup>	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

a  $p < 0,001$  mindegyik infliximab- kezelési csoportnál a placebóhoz képest.

Az infliximab hatásosságát az 54. hétig az ACT 1 vizsgálatban mérték fel.

Az 54. héten az infliximab-kezelésben részesülő betegek összesített csoportjában 44,9% volt a klinikai válasz, míg a placebocsoportban 19,8% ( $p < 0,001$ ). Klinikai remisszió és nyálkahártya-gyógyulás az 54. héten az infliximab-kezelésben részesülő betegek összesített csoportjában nagyobb százalékban volt jelen, mint a placebocsoportban (34,6%, ill. 16,5%,  $p < 0,001$  és 46,1%, ill. 18,2%,  $p < 0,001$ ). A tartós választ mutató és a tartós remisszióban levő betegek aránya az infliximab-kezelésben részesülő betegek összesített csoportjában az 54. héten nagyobb volt, mint a placebocsoportban (37,9%, ill. 14,0%,  $p < 0,001$  és 20,2%, ill. 6,6%,  $p < 0,001$ ).

A placebocsoporthoz képest az infliximab-kezelésben részesülő betegek összesített csoportjában a betegek nagyobb arányánál volt lehetséges a kortikoszteroidok leállítása úgy, hogy közben klinikai remisszióban maradtak a 30. héten (22,3%, ill. 7,2%,  $p < 0,001$ , összesített ACT 1 és ACT 2 adat) és az 54. héten (21,0%, ill. 8,9%,  $p=0,022$ , ACT 1 adat) egyaránt.

Az ACT 1 és ACT 2 vizsgálatokból és azok kiterjesztéséből származó összesített adatoknak a kiindulástól az 54. hétig történő analízise a colitis ulcerosával összefüggő kórházi felvételek és sebészeti beavatkozások csökkenését mutatta ki infliximab-kezelés esetén. A colitis ulcerosával összefüggő kórházi felvételek száma szignifikánsan alacsonyabb volt az 5 és 10 mg/ttkg-os infliximab-kezelési csoportokban, mint a placebo-csoportban (kórházi felvételek átlagos száma 100 beteg-évre vonatkoztatva: 21 és 19 a placebo-csoportnál kimutatott 40-nel szemben;  $p = 0,019$  és  $p = 0,007$ , az adott sorrend szerint). A colitis ulcerosával összefüggő sebészeti beavatkozások száma szintén alacsonyabb volt az 5 és 10 mg/ttkg-os infliximab-kezelési csoportban, mint a placebo-csoportban (sebészeti beavatkozások átlagos száma 100 beteg-évre vonatkoztatva: 22 és 19 a placebo-csoportnál kimutatott 34-gyel szemben;  $p = 0,145$  és  $p = 0,022$ , az adott sorrend szerint).

A vizsgálati készítmény első infúzióját követően 54 héten belül bármikor colectomián átesett betegek arányát gyűjtötték össze és összesítették az ACT 1 és ACT 2 vizsgálatokból és azok kiterjesztéséből. Kevesebb beteg esett át colectomián az 5 mg/ttkg infliximab-csoportban (28/242 vagy 11,6% [N.S.]



és a 10 mg/ttkg infliximab-csoportban (18/242 vagy 7,4% [p=0,011]), mint a placebo-csoportban (36/244; 14,8%).

A colectomia incidenciájának csökkenését egy másik randomizált, kettős vak vizsgálatban (C0168Y06) szintén vizsgálták kórházban kezelt (n=45), közepesen súlyos, illetve súlyos aktív colitis ulcerosában szenvedő betegeknél, akik intravénás kortikoszteroidra nem reagáltak, ezért magasabb volt náluk a colectomia kockázata. Szignifikánsan kevesebb colectomiát végeztek a vizsgálati infúziótól számított 3 hónap alatt azoknál a betegeknél, akik egyetlen adag 5 mg/ttkg infliximabot kaptak, összehasonlítva a placebót kapó betegekkel (29,2% szemben a 66,7%-kal, az adott sorrend szerint, p = 0,017).

Az ACT 1 és ACT 2 vizsgálatok során az infliximab javította az életminőséget, amit egy betegség-specifikus felmérésben (IBDQ), valamint az általános, 36 pontos kérdőívben (SF-36) mutatott statisztikailag szignifikáns javulás igazolt.

### Felnőttkori spondylitis ankylopoetica

A hatásosságot és biztonságosságot két, több központban végzett, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban mérték fel aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegeken (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) pontszám  $\geq 4$ ; és gerincfájdalom-pontszám  $\geq 4$ , egy 1-10 közötti numerikus mérési skálán).

Az első vizsgálatban (P01522), ami egy 3 hónapos kettős vak időszakot tartalmazott, 70 beteg kapott 5 mg/ttkg infliximabot vagy placebót a 0., 2. és 6. héten (mindkét csoportban 35 beteg). A 12. héttől kezdődően a placebót kapott betegeket átállították 5 mg/ttkg infliximabra 6 hetenként az 54. hétig. A vizsgálat első éve után 53 beteg folytatta a részvételt a vizsgálat nyílt kiterjesztésében, a 102. hétig.

A második vizsgálatban (ASSERT) 279 beteget randomizáltak, hogy vagy placebót (1. csoport, n=78) vagy 5 mg/ttkg infliximabot (2. csoport, n=201) kapjanak a 0., 2. és 6. héten, majd 6 hetenként a 24. hétig. Ezt követően mindegyik vizsgálati alany 6 hetenként infliximab-kezelésben részesült a 96. hétig. Az 1. csoport 5 mg/ttkg infliximabot kapott. A 2. csoportból azok a betegek, akiknél a 36. heti infúziótól kezdve 2 egymást követő ellenőrzéskor BASDAI  $\geq 3$  pontszámot állapítottak meg, 7,5 mg/ttkg infliximabot kaptak a 96. hétig.

Az ASSERT vizsgálatban a panaszokban és tünetekben bekövetkezett javulást már korán, a 2. héten megfigyelték. A 24. héten az ASAS 20 választ mutatók száma 15/78 (19%) volt a placebo-csoportban és 123/201 (61%) az 5 mg/ttkg infliximab-csoportban (p < 0,001). A 2. csoportból 95 alany folytatta a részvételt 6 hetenként adagolt 5 mg/ttkg dózissal. A 102. héten 80 alany még mindig infliximab-kezelés alatt állt, és közülük 71 (89%) ASAS 20 választ mutatónak bizonyult.

A P01522 vizsgálatban a panaszokban és tünetekben bekövetkezett javulást szintén korán, már a 2. héten megfigyelték. A 12. héten a BASDAI 50 választ mutatók száma 3/35 (9%) volt a placebo-csoportban és 20/35 (57%) az 5 mg/ttkg-os csoportban (p < 0,01). A részvételt 53 alany folytatta a 6 hetenként adagolt 5 mg/ttkg dózissal. A 102. héten 49 alany még mindig infliximab-kezelés alatt állt, és közülük 30 (61%) BASDAI 50 választ mutatónak bizonyult.

Mindkét vizsgálatban a fizikális funkció és az életminőség, amint azt a BASFI-val és az SF-36 fizikális komponensének értékével mérték, szignifikánsan javult.

### Felnőttkori arthritis psoriatica

A hatásosságot és biztonságosságot két, több központban végzett, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban mérték fel aktív arthritis psoriaticában szenvedő betegeken.

Az első vizsgálatban (IMPACT) az infliximab hatásosságát és biztonságosságát 104, aktív, polyarticularis arthritis psoriaticában szenvedő betegen mérték fel. A 16 hetes, kettős vak időszak alatt a betegek 5 mg/tnkg infliximabot vagy placebót kaptak a 0., 2., 6. és 14. héten (52 beteg mindkét csoportban). A 16. héttől kezdődően a placebót kapott betegeket átállították infliximabra, és ezt követően minden beteg 5 mg/tnkg infliximabot kapott 8 hetenként legfeljebb 46 hétig. A vizsgálat első éve után 78 beteg folytatta a részvételt nyílt vizsgálati kiterjesztésben a 98. hétig.

A második vizsgálatban (IMPACT 2) az infliximab hatásosságát és biztonságosságát 200, aktív arthritis psoriaticában szenvedő betegen ( $\geq 5$  duzzadt ízület és  $\geq 5$  érzékeny ízület) mérték fel. A betegek negyvenhat százaléka folytatta a vizsgálatot stabil metotrexáddózis ( $\leq 25$  mg/hét) mellett. A 24 hetes kettős vak vizsgálati periódus idején, a betegek 5 mg/tnkg infliximabot vagy placebót kaptak a 0., 2., 6., 14. és 22. héten (mindkét csoportban 100 beteg). A 16. héten 47, placebót kapott beteget, akiknél a kiinduláshoz képest  $< 10\%$ -kal javult mind a duzzadt, mind pedig az érzékeny ízületek száma, infliximab indukciós kezelésre állították át (korai mentés). A 24. héten az összes placebóval kezelt beteget átsorolták infliximab indukciós kezelésre. Az adagolást az összes beteg esetében a 46. hétig folytatták.

Az IMPACT és IMPACT 2 lényeges hatásossági eredményei alább, a 9. táblázatban vannak feltüntetve:

**9. táblázat**  
**Az ACR-re és a PASI-ra kifejtett hatás az IMPACT és IMPACT 2-ben**

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (16. hét)	Infliximab (16. hét)	Infliximab (98. hét)	Placebo (24. hét)	Infliximab (24. hét)	Infliximab (54. hét)
Randomizált betegek	52	52	N/A <sup>a</sup>	100	100	100
ACR-válasz (betegek%-a)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR 20-válasz*	5 (10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
ACR 50-válasz*	0(0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41(41%)	33 (33%)
ACR 70-válasz*	0(0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
PASI-válasz (betegek%-a) <sup>b</sup>						
N				87	83	82
PASI 75-válasz**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

\* Beválogatás szerinti analízis, ahol a hiányzó adattal rendelkező betegeket a nem reagálók közé sorolták.

a Az IMPACT 98. heti adatai kombináltan tartalmazzák a placebo-csoportból átsorolt és az infliximab-csoport betegeit, akik beléptek a nyílt vizsgálati kiterjesztésbe.

b A kiinduláskor PASI  $> 2,5$ -es értékű betegek esetében az IMPACT-ban, és a kiinduláskor a testfelszín  $> 3\%$ -os psoriasisos bőr érintettséggű betegek esetében az IMPACT 2-ben.

\*\* A PASI 75-válasz az IMPACT-ból nincs feltüntetve az alacsony mintaelemszám miatt;  $p < 0,001$  az infliximabot placebóval összehasonlítva a 24. héten az IMPACT 2-ben.

Az IMPACT-ban és az IMPACT 2-ben a klinikai választ már a 2. héten megfigyelték, mely a 98., illetve az 54. hétig fennmaradt. A hatásosságot metotrexát egyidejű adása mellett vagy a nélkül is igazolták. Az arthritis psoriaticára jellemző perifériás aktivitás paramétereiben (mint pl. a duzzadt ízületek száma, a fájdalmas/érzékeny ízületek száma, dactylitis és enthesopathia) csökkenés volt tapasztalható az infliximabbal kezelt betegeknél.

Az IMPACT 2-ben a radiológiai változásokat mérték fel. Összegyűjtötték a vizsgálat megkezdésekor, a 24. valamint az 54. héten készített kéz és láb röntgenfelvételeket. A placebo-kezeléshez viszonyítva

az infliximab-kezelés lassította a perifériás ízületi károsodás progresszióját a 24. heti elsődleges végpontnál, amit a kiindulási értékhez képest bekövetkezett változással mértek, és összesített modifikált vdH-S-értékben (van der Heijde Modified Sharp) adtak meg (az átlagos  $\pm$  SD-érték  $0,82 \pm 2,62$  volt a placebo-csoportban és  $-0,70 \pm 2,53$  volt az infliximab-csoportban;  $p < 0,001$ ). Az infliximab-csoportban az összesített modifikált vdH-S-érték 0 alatt maradt a 54. héten.

Az infliximabbal kezelt betegek jelentős javulást mutattak a fizikális funkcióban, amit a HAQ-rel mértek fel. Jelentős javulást mutattak ki az egészségügyi állapothoz kapcsolódó életminőség vonatkozásában is, amit az SF-36 fizikális és mentális komponenseinek összesített értékeivel mértek fel az IMPACT 2-ben.

### Felnőttkori psoriasis

Az infliximab hatékonyságát két multicentrikus, randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatban mérték fel: SPIRIT és EXPRESS. Mindkét vizsgálatban a betegek plakk psoriasisban szenvedtek (testfelszín [BSA]  $\geq 10\%$ , valamint Psoriasis-kiterjedtség és Súlyosság Index [PASI] pontszám  $\geq 12$ ). Az elsődleges végpont mindkét vizsgálatban azon betegeknek a százalékos aránya volt, akik a kiinduláshoz képest  $\geq 75\%$ -os javulást értek el a PASI-ban a 10. hétre.

A SPIRIT az indukciós infliximab-kezelés hatékonyságát mérte fel 249, plakk psoriasisban szenvedő betegen, akik korábban PUVA- vagy szisztémás kezelésben részesültek. A betegek 3, illetve 5 mg/ttkg infliximabot vagy placebót kaptak a 0., 2. és 6. héten. Azok a betegek, akiknek a PGA-pontszáma  $\geq 3$  volt, a 26. héten a korábbival megegyező kezeléssel újabb infúziót kaphattak. A SPIRIT-ben a 10. héten 75-ös PASI-t elérő betegek aránya 71,7% volt a 3 mg/ttkg-os infliximab-csoportban, 87,9% az 5 mg/ttkg-os infliximab-csoportban és 5,9% a placebo-csoportban ( $p < 0,001$ ). A 26. héten, 20 héttel az utolsó indukciós adag után, az 5 mg/ttkg-os csoportban a betegek 30%-ánál, a 3 mg/ttkg-os csoportban pedig 13,8%-ánál volt kimutatható 75-ös PASI. A 6. és 26. hét között a psoriasis tünetei fokozatosan visszatértek, a betegség relapszusáig eltelt medián idő  $> 20$  hét volt. Nem tapasztaltak rebound hatást.

Az EXPRESS az indukciós és fenntartó infliximab-kezelés hatékonyságát mérte fel 378, plakk psoriasisban szenvedő betegen. A betegek 5 mg/ttkg infliximab vagy placebo infúziót kaptak a 0., 2. és 6. héten, melyet a 8 hetenként ismételt fenntartó kezelés követett a placebo-csoportban a 22., az infliximab-csoportban a 46. hétig. A 24. héten a placebo-csoportban indukciós infliximab-kezelést (5 mg/ttkg) kezdtek, melyet fenntartó infliximab-kezelés (5 mg/ttkg) követett. A körömpsoriasis kiértékelését a körömpsoriasis súlyossági index (Nail Psoriasis Severity Index – NAPSI) alapján végezték. A betegek 71,4%-a részesült korábban PUVA-, metotrexát-, ciklosporin- vagy acitretin-kezelésben, akik azonban nem feltétlenül voltak terápiareszisztensek. A főbb eredmények a 10. táblázatban vannak feltüntetve. Az infliximabbal kezelt betegeknél szignifikáns PASI 50 válasz volt nyilvánvaló az első felülvizsgálat (2. hét) alkalmával, és PASI 75 válasz a második felülvizsgálat (6. hét) alkalmával. A teljes vizsgálati populációval összehasonlítva, a hatékonyság hasonló volt a betegek azon alcsoportjában, akik korábban szisztémás kezelésben részesültek.

### 10. táblázat

**A PASI válasz és a PGA (a kezelőorvos szerinti általános értékelés – Physician Global Assessment) pontszámok összefoglalása és a körömtünetektől mentessé vált betegek aránya a 10., 24. és 50. héten. EXPRESS**

	Placebo → Infliximab 5 mg/ttkg (24. héten)	Infliximab 5 mg/ttkg
<b>10. hét</b>		
N	77	301
$\geq 90\%$ -os javulás	1 (1,3%)	172 (57,1%) <sup>a</sup>

	Placebo → Infliximab 5 mg/ttkg (24. héten)	Infliximab 5 mg/ttkg
≥ 75%-os javulás	2 (2,6%)	242 (80,4%) <sup>a</sup>
≥ 50%-os javulás	6 (7,8%)	274 (91,0%)
PGA tünetmentes (0) vagy minimális (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%) <sup>ab</sup>
PGA tünetmentes (0), minimális (1) vagy enyhe (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%) <sup>ab</sup>
<b>24. hét</b>		
N	77	276
≥ 90%-os javulás	1 (1,3%)	161 (58,3%) <sup>a</sup>
≥ 75%-os javulás	3 (3,9%)	227 (82,2%) <sup>a</sup>
≥ 50%-os javulás	5 (6,5%)	248 (89,9%)
PGA tünetmentes (0) vagy minimális (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%) <sup>a</sup>
PGA tünetmentes (0), minimális (1) vagy enyhe (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%) <sup>a</sup>
<b>50. hét</b>		
N	68	281
≥ 90%-os javulás	34 (50,0%)	127 (45,2%)
≥ 75%-os javulás	52 (76,5%)	170 (60,5%)
≥ 50%-os javulás	61 (89,7%)	193 (68,7%)
PGA tünetmentes (0) vagy minimális (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA tünetmentes (0), minimális (1) vagy enyhe (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
<b>Az összes köröm tünetmentessé vált <sup>c</sup></b>		
10. hét	1/65 (1,5%)	16/235 (6,8%)
24. hét	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%) <sup>a</sup>
50. hét	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

a  $p < 0,001$ , mindegyik infliximab-kezelési csoport a kontrollhoz képest.

b  $n = 292$ .

c Az analízist a kiinduláskor körömpsoriasisos betegeken végezték (a betegek 81,8%-a). Az átlagos NAPSI-érték az infliximab-csoportnál 4,6 a placebo-csoportnál pedig 4,3 volt.

A kiindulási értékhez képest szignifikáns javulást mutattak ki a bőrgyógyászati életminőségi index (Dermatology Life Quality Index DLQI) ( $p < 0,001$ ) alapján és az SF 36 (Short Form 36 questionnaire, 36 kérdésből álló állapotfelmérő és a kezelés hatásosságát értékelő kérdőív) fizikális és mentális eredményeinél ( $p < 0,001$  mindegyik komponens összehasonlításakor).

### Gyermekek és serdülők

#### Gyermekgyógyászati Crohn-betegség (6 és 17 éves kor között)

A REACH vizsgálatban 112, közepes és súlyos fokú, aktív Crohn-betegségben (PCDAI [Pediatric Crohn's Disease Activity Index: gyermekgyógyászati Crohn-betegség aktivitási index] középpértéke 40) szenvedő, hagyományos kezelésre nem megfelelően reagáló beteg (6 és 17 éves kor között, középpérték 13,0 év) kapott a 0., 2. és 6. héten 5 mg/ttkg infliximabot. Mindegyik beteg esetében követelmény volt a stabilan beállított 6-MP-, AZA- vagy MTX-kezelés (35%-uk a vizsgálat megkezdésekor kortikoszteroid-kezelés alatt is állt). A vizsgáló által a 10. héten klinikailag reagálónak

értékelt betegeket a 8 hetente, illetve a 12 hetente 5 mg/ttkg fenntartó adagolású kezelési csoportba randomizálták. Amennyiben a fenntartó kezelés során a klinikai válasz megszűnt, megengedett volt a magasabb adagra (10 mg/ttkg), illetve a rövidebb időközönkénti (8 hetenkénti) adagolásra való átállítás. Harminckét (32) értékelhető gyermekgyógyászati beteget állítottak át (9 főt a 8 hetenkénti és 23 főt a 12 hetenkénti fenntartó kezelési csoportban). Ezek közül huszonnégy betegnél (75,0%) az átállítás után újból klinikai választ tapasztaltak.

A klinikai választ mutatók aránya a 10. héten 88,4% (99/112) volt. A 10. héten klinikai remissziót elérő betegek aránya 58,9% (66/112) volt.

A 30. héten a klinikai remisszióban levő betegek aránya a magasabb volt a 8 hetenként (59,6%, 31/52), mint a 12 hetenként (35,3%, 18/51;  $p = 0,013$ ) fenntartó kezelést kapó csoportban. Az 54. héten ezek az értékek 55,8% (29/52) és 23,5% (12/51) voltak a 8 hetenként és a 12 hetenként fenntartó kezelést kapó csoportban ( $p < 0,001$ ).

A fisztulákkal kapcsolatos adatok a PCDAI-pontszámokból származnak. A kombinált, 8 hetenként és 12 hetenként fenntartó kezelést kapó csoportban a 22, a kiinduláskor fisztulával rendelkező betegből sorrendben 63,6% (14/22), 59,1% (13/22) és 68,2% (15/22) mutatott teljes klinikai választ a fisztulákra vonatkozóan a 10., 30. és 54. héten.

Ezenkívül a vizsgálat megkezdéséhez képest klinikailag és statisztikailag szignifikáns javulást figyeltek meg az életminőség és a testmagasság vonatkozásában, valamint szignifikáns csökkenést a szteroid-alkalmazás tekintetében.

#### Colitis ulcerosában szenvedő gyermekek és serdülők (6 és 17 éves kor között)

Az infliximab biztonságosságát és hatásosságát 60, 6 és 17 év közötti (középérték 14,5 év), középsúlyosan-súlyosan aktív, hagyományos kezelésre nem megfelelően reagáló colitis ulcerosában (Mayo pontszám 6-12; endoszkópos részpontszám  $\geq 2$ ) szenvedő gyermek és serdülőkorú beteg bevonásával készült multicentrikus, randomizált, nyílt, párhuzamos csoportú klinikai vizsgálatban (C0168T72) értékelték. A vizsgálat kezdetekor a betegek 53%-a immunmodulátor kezelést (6-MP, AZA és/vagy MTX) és a betegek 62%-a kortikoszteroidokat kapott. Az immunmodulátorok elhagyása és a kortikoszteroidok fokozatos csökkentése a 0. héttől volt megengedett.

Minden beteg egy bevezető, 5 mg/ttkg infliximab dózist kapott a 0., 2. és 6. héten. Azok a betegek, akik nem reagáltak az infliximabra a 8. hétig ( $n = 15$ ), nem kaptak több gyógyszert és biztonságossági ellenőrzés céljából tértek vissza. A 8. héten 45 beteget randomizáltak, akik 8 vagy 12 hetente 5 mg/ttkg infliximabot kaptak fenntartó kezelésként.

A 8. kezelési héten a betegek 73,3%-ánál (44/60) alakult ki klinikai válasz, amely hasonló volt a vizsgálat kezdetekor immunmodulátorokat egyidejűleg kapó és nem kapó betegek között. A gyermekkori colitis ulcerosa aktivitásának mérésére használt pontszám (PUCAI – Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) alapján a klinikai remisszió a 8. héten 33,3% (17/51) volt.

Az 54. héten a PUCAI-pontszám alapján mért klinikai remisszióban lévő betegek aránya 38% (8/21) volt a 8 hetente és 18% (4/22) a 12 hetente fenntartó kezelést kapó terápiás csoportban. Azoknak a klinikai remisszióban lévő betegeknek az aránya, akik a vizsgálat kezdetekor igen, de az 54. héten nem kaptak kortikoszteroid-kezelést, 38,5% (5/13) volt a 8 hetente és 0% (0/13) a 12 hetente fenntartó kezelést kapó terápiás csoportban.

Ebben a vizsgálatban több 12 és 17 év közötti beteg vett részt, mint 6 és 11 év közötti (45/60 szemben a 15/60-nal). Bár a betegek száma mindkét alcsoportban túl kevés ahhoz, hogy végleges következtetéseket lehessen levonni az életkor hatásáról, a fiatalabb korcsoportban több olyan beteg volt, akinél emelni kellett a dózist vagy a nem megfelelő hatásosság miatt abba kellett hagyni a kezelést.

## Egyéb, gyermekgyógyászati indikációk

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az infliximab tartalmú referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől rheumatoid arthritisben, juvenilis idiopathiás arthritisben, arthritis psoriaticában, spondylitis ankylopoeticában, psoriasisban és Crohn-betegségben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Egy, 3, 5, 10 vagy 20 mg/ttkg infliximab egyszeri intravénás infúziója dózisarányos növekedést eredményezett a maximális szérumszint koncentráció ( $C_{max}$ ) és a koncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) értékében. Steady state állapotban az eloszlási térfogat (medián  $V_d$  3,0-4,1 liter) független volt az alkalmazott dózistól, ami arra utalt, hogy a hatóanyag elsősorban az érrendszerben oszlik el. A farmakokinetika időfüggése nem volt megfigyelhető. Az infliximab kiürülésének módja nincs meghatározva. Változatlan formában ürített infliximabot a vizeletben nem találtak. Nem volt jelentős kor- és súlyfüggő különbség a rheumatoid arthritises betegek clearance-ében és eloszlási térfogatában. Az infliximab farmakokinetikáját idős betegekben nem vizsgálták. Vese- vagy májbetegségben szenvedőkben nem végeztek vizsgálatot.

Egyszeri adagolású 3, 5 vagy 10 mg/ttkg dózisonál a  $C_{max}$  medián értéke rendre 77, 118 és 277 mikrogramm/ml volt. A medián terminális felezési idő ezeknél az adagoknál 8-9,5 nap volt. Crohn-betegségben az ajánlott egyszeri 5 mg/ttkg beadása, ill. rheumatoid arthritisben a 8 hetenként adott fenntartó 3 mg/ttkg beadása után az infliximab a legtöbb betegben legalább 8 hétig kimutatható volt a szérumban.

Ismételt infliximab-kezeléskor (5 mg/ttkg a 0., 2. és 6. héten fisztulaképződéssel járó Crohn-betegségben, rheumatoid arthritises betegekben 3 vagy 10 mg/ttkg minden 4. és 8. héten), a második adag beadása után mérsékelt infliximab-halmozódás mutatkozott a szérumban. További, klinikailag jelentős akkumulációt nem tapasztaltak. A legtöbb fisztulaképződéssel járó Crohn-betegségben szenvedő betegnél a kezelést követő 12 hétig (tartomány 4-28 hét) infliximab volt kimutatható a szérumban.

## Gyermekek és serdülők

A populációs farmakokinetikai analízis, melynek adatai colitis ulcerosában (N=60), Crohn-betegségben (N=112), juvenilis rheumatoid arthritisben (N=117) és Kawasaki-betegségben (N=16) szenvedő, 2 hónaptól 17 évig terjedő teljes életkor-tartományba eső betegektől származtak, azt jelezte, hogy az infliximab expozíció nem-lineáris módon függ a testsúlytól. A 6 - 17 éves pediátriai betegeknél 5 mg/kg infliximab 8 hetenként történő alkalmazását követően az infliximab-expozíció becsült dinamikus egyensúlyi állapotú középértéke (steady-state koncentráció-idő görbe alatti terület,  $AUC_{ss}$ ) hozzávetőleg 20%-kal alacsonyabb volt, mint a gyógyszer-expozíció becsült dinamikus egyensúlyi állapotú középértéke felnőtteknél. Az  $AUC_{ss}$  középértékét 2 éves - 6 évesnél fiatalabb életkor közötti pediátriai betegeknél hozzávetőleg 40%-kal alacsonyabbra becsülték mint felnőtteknél, noha ezt a becslést alátámasztó betegek száma korlátozott.

## **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Az infliximab az emberen és a csimpánzon kívül más fajban nem mutat keresztreakciót  $TNF_{\alpha}$ -val. Ebből adódóan az infliximabra vonatkozó hagyományos preklinikai biztonságossági adatok kis számúak. Egereken végzett fejlődéstani toxicitásvizsgálat során, olyan analóg antitestet használva, amely szelektíven gátolja az egér- $TNF_{\alpha}$  funkcionális aktivitását, nem tapasztaltak anyai károsodásra, embriotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló jeleket. A fertilitás és az általános reprodukció tanulmányozásakor a vemhes egerek száma csökkent ugyanezen analóg antitesttel való kezelést követően. Nem ismert, hogy ez a lelet a hímekre és/vagy a nőstényekre kifejtett hatás eredménye-e. Egereken végzett 6 hónapos ismételt dózisz toxicitási vizsgálatban ugyanezt az egér  $TNF_{\alpha}$ -elleni

analóg antitestet használva, kristálylerakódást találtak néhány kezelt hím egér szemlencsetokjában. Betegeken nem végeztek specifikus szemészeti vizsgálatot annak tanulmányozására, hogy ennek a leletnek van-e humán vonatkozása.

Hosszú távú vizsgálatokat nem végeztek az infliximab karcinogenitásának tanulmányozására. TNF $\alpha$ -hiányos egerek vizsgálatakor nem tapasztaltak fokozott daganatképződést olyan anyagok hatására, melyekről tudott, hogy tumor iniciátorok vagy tumor promoterek.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

szacharóz  
Poliszorbát 80  
Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát  
Dinátrium-foszfát-dihidrát

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

Feloldás előtt:

5 év, 2 °C – 8 °C-on.

A Remsima legfeljebb 25°C-on, egyszer 6 hónapos időtartamig tárolható, az eredeti lejárat dátumot nem meghaladó ideig. Az új lejárat dátumot rá kell írni a dobozra. A Remsima-t a hűtőből történt kivételt követően tilos visszatenni a hűtött tárolóhelyre.

Feloldás és hígítás után:

A hígított oldat kémiaiailag és fizikailag stabil legfeljebb 60 napig 2°C - 8°C hőmérsékleten, valamint a hűtőből történő kivételt követően további 24 órán keresztül 25°C-on. Mikrobiológiai szempontból az infúziós oldatot azonnal be kell adni. A felhasználó felelős az alkalmazást megelőző tárolási időtartamért és körülményekért, és ez általában nem lehet hosszabb, mint 24 óra 2 °C – 8 °C hőmérsékleten, kivéve, ha a feloldást/hígítást ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között végezték.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A gyógyszer feloldás előtti, legfeljebb 25 °C-on történő tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Gumidugóval és alumínium kupakkal ellátott, műanyag védőkoronggal lezárt, I. típusú injekciós üveg.

A Remsima 1, 2, 3, 4 vagy 5 injekciós üveget tartalmazó csomagolásban létezik. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

1. Ki kell számítani az adagot és az ehhez szükséges Remsima injekciós üvegek számát. Minden Remsima injekciós üveg 100 mg infliximabot tartalmaz. Ki kell számítani a feloldott Remsima szükséges össztérfogatát.
2. Minden egyes Remsima injekciós üveg tartalmát aseptikus körülmények között 10 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani, 21-gauge (0,8 mm) vagy ennél kisebb átmérőjű tűvel felszerelt fecskendő segítségével. A lepatintható tetőt el kell távolítani az injekciós üvegről, és a tetejét 70%-os alkoholos vattával le kell törölni. A fecskendőtűt be kell szűrni az injekciós üvegbe a gumidugó közepén keresztül, és az injekcióhoz való víz sugarát az injekciós üveg falára kell irányítani. Az injekciós üveg forgatásával, gyengéd körkörös mozdulattal össze kell keverni az oldatot, ezzel elősegítve a liofilizált por oldódását. A túl hosszas vagy erőteljes keverés kerülendő. **TILOS AZ INJEKCIÓS ÜVEGET RÁZNI!** Az oldat készítésekor habzás előfordulhat. Az elkészült oldatot 5 percig állni kell hagyni. Az oldatnak színtelen-halványsárgának és opaleszkálónak kell lennie. Az oldatban néhány apró áttetsző részecske lehet, mivel az infliximab egy fehérje. Az oldatot tilos felhasználni, ha átlátszatlan részecskéket, elszíneződést tapasztal, vagy ha idegen anyagból származó szemcsék is láthatóak.
3. A feloldott Remsima-oldatból szükséges mennyiséget 250 ml végleges térfogatra kell hígítani 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid infúziós oldattal. A feloldott Remsima-oldatot tilos bármilyen más oldószerrel hígítani. A hígítást úgy végezze el, hogy a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid infúziós oldat 250 ml-es üvegpalackjából vagy infúziós tasakjából akkora térfogatnyi fiziológiás sóoldatot kell eltávolítani, amely megegyezik a feloldott Remsima-oldat térfogatával. A feloldott Remsima-oldatból szükséges térfogatot lassan kell a 250 ml-es infúziós palackhoz vagy tasakhoz adni, és óvatosan össze kell keverni. A 250 ml-t meghaladó mennyiségeknél nagyobb infúziós tasakot (pl.: 500 ml, 1000 ml) vagy több, 250 ml-es infúziós tasakot kell használni annak érdekében, hogy az infúziós oldat koncentrációja ne haladja meg a 4 mg/ml-t. Amennyiben a feloldást és a hígítást követően az infúziós oldatot hűtve tárolják, meg kell várni, hogy az a 4. lépés (infúzió) előtt szobahőmérsékleten 3 óra alatt 25°C-ossá váljon. A 24 órán túli 2°C – 8°C-on történő tárolás csak a Remsima infúziós tasakban történő elkészítésére vonatkozik.
4. Az infúziós oldatot nem lehet az ajánlott infúziós időnél rövidebb idő alatt beadni (lásd 4.2 pont). Csak olyan infúziós szereléklet lehet használni, amelyekben steril, nem pirogén, alacsony fehérjekötő filter található (pórusméret 1,2 mikrométer vagy kisebb). Mivel tartósítószer nem tartalmaz, az infúziós oldat minél hamarabb meg kell kezdeni, az oldást és hígítást követő 3 órán belül. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználó felelős az alkalmazást megelőző tárolási időtartamért és körülményekért, és ez általában nem lehet hosszabb, mint 24 óra 2 °C – 8 °C hőmérsékleten, kivéve, ha a fel oldást/hígítást ellenőrzött és validált aseptikus körülmények között végezték (lásd 6.3 pont fent). Semennyi megmaradt infúziós oldatot sem szabad tárolni későbbi felhasználás céljából.
5. A Remsima-t meg kell vizsgálni beadás előtt, hogy nem látható-e benne szemcsés anyag vagy nem színeződött-e el. Amennyiben opálos részecskék láthatók, vagy idegen anyag, illetve elszíneződés tapasztalható, az oldatot nem szabad felhasználni.
6. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.



## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Magyarország

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. szeptember 10.  
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2018. június 21

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Remsima 120 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben.  
Remsima 120 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

### Remsima 120 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Minden egyadagos előretöltött fecskendő 120 mg infliximabot tartalmaz 1 ml oldatban\*.

### Remsima 120 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

Minden egyadagos előretöltött injekciós toll 120 mg infliximabot tartalmaz 1 ml oldatban\*.

\*Az infliximab egy kiméra jellegű humán-murin IgG1 monoklonális antitest, melyet egér eredetű hybridoma sejtekben, rekombináns DNS-technológiával állítottak elő.

### Ismert hatású segédanyagok

Szorbitol 45 mg/1 ml

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).  
Tiszta vagy opálos, színtelen vagy halványbarna oldat.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

#### Rheumatoid arthritis

A Remsima metotrexáttal kombinálva javallott a jelek és tünetek csökkentésére és a fizikális funkcióik javítására olyan felnőtt betegeknél:

- akik esetében a betegséget befolyásoló reuma elleni szerekkel (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) végzett kezelés, beleértve a metotrexáttal való kezelést is, nem volt eredményes.
- akiknél a súlyos fokú, aktív és progresszív betegséget korábban nem kezelték metotrexáttal vagy más DMARD-okkal.

Ezekben a betegcsoportokban röntgenvizsgálattal igazoltan csökkent az ízületi károsodás előrehaladásának üteme (lásd 5.1 pont).

#### Crohn-betegség

A Remsima javallott:

- közepes és súlyos fokú, aktív Crohn-betegség kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak a megfelelő mértékű és időtartamú kortikoszteroid és/vagy immunszuppresszív kezelésre, vagy azon betegeknek, akiknél intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll fenn e kezelésekkkel szemben.
- a fisztulaképződéssel járó, aktív Crohn-betegség kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak a megfelelő mértékű és időtartamú hagyományos kezelésre (beleértve az antibiotikum-terápiát, drenázst és immunszuppresszív terápiát).

### Colitis ulcerosa

A Remsima javallott közepesen súlyos-súlyos aktív colitis ulcerosa kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre, beleértve a kortikoszteroidokat, a 6-merkaptopurint (6-MP) vagy az azatioprint (AZA), vagy azon betegeknek, akiknél intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll fenn e kezelésekkel szemben.

### Spondylitis ankylopoetica

A Remsima javallott súlyos, aktív spondylitis ankylopoetica kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre.

### Arthritis psoriatica

A Remsima javallott aktív és progresszív arthritis psoriatica kezelésére felnőtt betegeknek, amennyiben a korábbi DMARD-kezelésre adott reakció nem volt megfelelő.

A Remsima-t

- metotrexáttal kombinálva
- vagy azoknak a betegeknek, akik nem tolerálják a metotrexátot, vagy akiknek a metotrexát ellenjavallt, önmagában kell adni.

Mint ahogyan ezt a betegség poliarticularis, szimmetrikus altípusában szenvedő betegeknél röntgenvizsgálattal kimutatták, az infliximab javítja az arthritis psoriaticában szenvedő betegek fizikális funkcióját, és lassítja a perifériás ízületi károsodás progresszióját (lásd 5.1 pont).

### Psoriasis

A Remsima javallott közepesen súlyos-súlyos plakkos psoriasis kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak, vagy akiknél ellenjavallat, illetve intolerancia áll fenn más szisztémás kezelésekkel szemben, mint például ciklosporin, metotrexát vagy pszoralen ultraibolya A (PUVA) (lásd 5.1 pont).

## **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A Remsima-kezelést csak olyan képzett orvos kezdheti el és felügyelheti, aki jártas olyan betegségek felismerésében és kezelésében, amelyekben a Remsima adása javallott. A Remsima-kezelésben részesülő betegnek át kell adni a betegtájékoztatót és a beteglemezeltető kártyát. A használati útmutató a betegtájékoztatóban található.

Az ezt követő injekciók esetében és a megfelelő subcutan injekciós technika elsajátítása után a betegek a Remsima-t saját maguknak is beadhatják, ha orvosuk úgy ítéli meg, hogy a betegek erre alkalmasak és szükség esetén biztosított az orvosi ellenőrzés. A betegek önállóan végzett otthoni subcutan injekcióját értékelni kell, valamint a betegeket tájékoztatni kell arról, hogy allergiás reakció jelentkezése esetén értesíteniük kell az orvosukat a következő adag beadása előtt. A betegeknek azonnal orvosi segítséget kell kérniük, ha súlyos allergiás reakciókat tapasztalnak (lásd 4.4 pont).

Remsima-kezelés alatt az egyidejűleg alkalmazott egyéb terápiákat, mint pl. kortikoszteroidok és immunszuppresszánsok adását, optimalizálni kell.

Fontos, hogy ellenőrizzük a termék címkéjét, és meggyőződjünk arról, hogy a helyes, előírt formát (intravénás vagy subcutan) alkalmazzuk a betegnél. A Remsima subcutan készítménye intravénásan nem, kizárólag subcutan injekció formájában adható be.

## Adagolás

### Felnőttek (≥ 18 év)

#### *Rheumatoid arthritis*

A Remsima subcutan készítménnyel történő kezelést az infliximab telítő dóziséval kell elkezdni, amely lehet intravénás vagy subcutan. Subcutan telítés esetén 120 mg Remsima-t kell beadni subcutan injekcióban, majd további subcutan injekciókat kell adni az első injekció utáni 1., 2., 3. és 4. héten, majd pedig ezt követően 2 hetente. Ha intravénás telítő adag infliximabot adnak a kezelés megkezdésekor, 2 intravénás 3 mg/ttkg infliximab infúziót kell adni 2 hetes eltéréssel. Az első subcutan beadandó Remsima-kezelést fenntartó terápiaként kell indítani 4 héttel a második intravénás infúzió beadását követően. A Remsima subcutan formában beadandó javasolt fenntartó adagja kéthetente egyszer 120 mg.

A Remsima-t metotrexáttal együtt kell adni.

A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a klinikai válasz általában 12 hetes kezeléson belül kialakul. A kezelés további folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akiknél az első 12 héten belül egyértelmű terápiás előny nem mutatkozik (lásd 5.1 pont).

#### *Közepes és súlyos fokú, aktív Crohn-betegség*

A subcutan beadandó Remsima-kezelést fenntartó terápiaként kell indítani 4 héttel a két intravénás infúzió utolsó beadását követően, amelyeket 5 mg/ttkg infliximab adagban, a két adag között kéthetes szünetet tartva kell beadni. A Remsima subcutan formában beadandó javasolt adagja kéthetente egyszer 120 mg. Amennyiben a beteg 2 adag intravénás infúzió után nem reagál, további infliximab-kezelés nem adható. Az első infúzióra 6 héten belül nem reagáló betegek további infliximab-kezelését nem támasztják alá a rendelkezésre álló adatok.

#### *Fisztulaképződéssel járó, aktív Crohn-betegség*

Remsima 120 mg subcutan injekcióban 4 héttel két intravénás infliximab 5 mg/kg intravénás infúzió utolsó beadása után, 2 hét különbséggel. A Remsima subcutan formában beadandó javasolt adagja kéthetente egyszer 120 mg. Ha a beteg nem reagál a 6 adagolást (azaz 2 intravénás infúzió és 4 subcutan injekció) követően, további infliximab-kezelés nem adható.

Crohn-betegségben a betegség jeleinek és tüneteinek kiújulásakor alkalmazott ismételt kezelésre vonatkozó tapasztalatok korlátozottak, és a tovább folytatott kezelés lehetséges módjainak előnyeire és kockázataira vonatkozó összehasonlító adatok nem állnak rendelkezésre.

#### *Colitis ulcerosa*

A subcutan beadandó Remsima-kezelést fenntartó terápiaként kell indítani 4 héttel a két intravénás infúzió utolsó beadását követően, amelyeket 5 mg/ttkg infliximab adagban, a két adag között kéthetes szünetet tartva kell beadni. A Remsima subcutan formában beadandó javasolt adagja kéthetente egyszer 120 mg.

A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a klinikai válasz általában 14 hetes kezeléson belül, azaz 2 intravénás infúzió és 4 subcutan injekció (lásd 5.1 pont) után kialakul. A kezelés tovább folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akiknél ezen idő alatt egyértelmű terápiás előny nem mutatkozik.

#### *Spondylitis ankylopoetica*

A subcutan beadandó Remsima-kezelést fenntartó terápiaként kell indítani 4 héttel a két intravénás infúzió utolsó beadását követően, amelyeket 5 mg/ttkg infliximab adagban, a két adag között kéthetes szünetet tartva kell beadni. A Remsima subcutan formában beadandó javasolt adagja kéthetente egyszer 120 mg. Ha a beteg nem reagál 6 héten belül (azaz 2 intravénás infúziók után), további infliximab-kezelés nem adható.

### *Arthritis psoriatica*

A subcutan beadandó Remsima-kezelést fenntartó terápiaként kell indítani 4 héttel a két intravénás infúzió utolsó beadását követően, amelyeket 5 mg/ttkg infliximab adagban, a két adag között kéthetes szünetet tartva kell beadni. A Remsima subcutan formában beadandó javasolt adagja kéthetente egyszer 120 mg.

### *Psoriasis*

A subcutan beadandó Remsima-kezelést fenntartó terápiaként kell indítani 4 héttel a két intravénás infúzió utolsó beadását követően, amelyeket 5 mg/ttkg infliximab adagban, a két adag között kéthetes szünetet tartva kell beadni. A Remsima subcutan formában beadandó javasolt adagja kéthetente egyszer 120 mg. Ha a beteg nem reagál 14 hét után (azaz 2 intravénás infúzió és 5 subcutan injekció), további infliximab-kezelés nem adható.

### *Ismételt kezelés Crohn-betegségben és rheumatoid arthritisben*

Az intravénás infliximab alkalmazás során tapasztaltak alapján, ha a betegség jelei és tünetei kiújulnak, az utolsó beadást követő 16 héten belül ismét lehet alkalmazni az infliximabot. Az intravénás infliximabbal kapcsolatos klinikai vizsgálatok során a késői típusú túlérzékenységi reakciók nem voltak gyakoriak és 1 évnél rövidebb infliximab-mentes időszak után jelentkeztek (lásd 4.4 és 4.8 pont). Több mint 16 hetes infliximab-mentes időszak után végzett ismételt kezelés biztonságossága és hatásossága nincs igazolva. Ez vonatkozik mind a Crohn-betegekre, mind pedig a rheumatoid arthritises betegekre.

### *Ismételt kezelés colitis ulcerosában*

Az intravénás infliximab alkalmazás során tapasztaltak alapján, a 8 hetenkénti adagolástól eltérő ismételt kezelés hatásosságát és biztonságosságát nem állapították meg (lásd 4.4 és 4.8 pont).

### *Ismételt kezelés spondylitis ankylopoeticában*

Az intravénás infliximab alkalmazás során tapasztaltak alapján, a 6-8 hetenkénti adagolástól eltérő ismételt kezelés hatásosságát és biztonságosságát nem állapították meg (lásd 4.4 és 4.8 pont).

### *Ismételt kezelés arthritis psoriaticában*

Az intravénás infliximab alkalmazás során tapasztaltak alapján, a 8 hetenkénti adagolástól eltérő ismételt kezelés hatásosságát és biztonságosságát nem állapították meg (lásd 4.4 és 4.8 pont).

### *Ismételt kezelés psoriasisban*

Egy 20 hetes intervallumot követő, egyetlen intravénás infliximab-adaggal psoriasisban végzett kezelésből származó korlátozott tapasztalatok az első indukciós kezeléshez képest csökkent hatásosságot és az enyhe-középsúlyos infúziós reakciók nagyobb gyakoriságát mutatták (lásd 5.1 pont).

A betegség fellángolását követően az indukciós kezelés megismétléseként alkalmazott intravénás infliximab kezelés során szerzett korlátozott tapasztalatok alapján az infúziós reakcióknak a 8-hetenként adott fenntartó intravénás infliximab kezelés esetén észleltekhöz viszonyított gyakoribb előfordulására lehet következtetni, beleértve a súlyos reakciókat is (lásd 4.8 pont).

### *Ismételt kezelés az egyes indikációkban*

Amennyiben a fenntartó kezelés megszakításra kerül, és a kezelés újbóli elkezdésére van szükség, az intravénás infliximabbal történő indukciós kezelés megismétlése nem ajánlott (lásd 4.8 pont). Ebben az esetben az infliximab-kezelést egyetlen adag intravénás infliximab alkalmazásával kell újra elkezdeni, amelyet az utolsó intravénás infliximab adag beadását követően 4 héttel, a fentiekben leírt subcutan infliximab kezelésre vonatkozó ajánlások szerinti fenntartó kezelésnek kell követnie.

#### A Remsima készítmény subcutan alkalmazására és a készítmény más alkalmazási formájára történő váltásra vonatkozó javallatok

Amikor az intravénás infliximab fenntartó kezelésről a Remsima subcutan formájára váltanak át, a subcutan formula 8 héttel az utolsó intravénás infliximab infúzió után adható.

Nem áll rendelkezésre elegendő információ az átváltásról olyan betegeknél, akik reumatoid arthritisz esetében 3 mg/ttkg-nál, vagy Crohn-betegség esetén 5 mg/ttkg-nál nagyobb dózisú infliximab intravénás infúziót kaptak 8 hetente, és a Remsima subcutan készítményére állnak át.

Nem áll rendelkezésre információ olyan betegekről, akik a Remsima subcutan készítményéről az intravénás formájára váltottak.

#### Kihagyott dózis

Ha kimarad a Remsima egy subcutan adagja, utasítani kell a beteget, hogy azonnal pótolja a kimaradt adagot, amennyiben ez a dózis elmulasztásától számított 7 napon belül lehetséges, és térjen vissza az eredeti adagolásra. Ha a beadással 8 vagy annál több napot késik, utasítani kell a beteget, hogy a kimaradt dózist hagyja ki, és várja meg a következő ütemezett adagolást, majd térjen vissza az eredeti adagolásra.

#### Különleges betegcsoportok

##### Idősek (≥ 65 év)

Idős betegeken specifikus infliximab-vizsgálatokat nem végeztek. A klinikai vizsgálatok során jelentős, korhoz köthető clearance, illetve megoszlási térfogatbeli eltéréseket nem tapasztaltak az intravénás infliximabbal, és hasonló várható a subcután alkalmazási formával. Adagmódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont). Az idős betegek infliximab-kezelésének biztonságosságára vonatkozó további információkat lásd a 4.4 és 4.8 pontban.

##### Vese és/vagy májkárosodás

Az infliximabot ezekben a betegpopulációkban nem vizsgálták. Adagolási javaslat nem tehető (lásd 5.2 pont).

##### Gyermekek és serdülők

A Remsima subcutan kezelés biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek esetében nem igazolták. Erre vonatkozóan nem állnak rendelkezésre adatok. Ezért a Remsima subcutan alkalmazása kizárólag felnőtteknek javallott.

#### Az alkalmazás módja

A Remsima 120 mg-os oldatos injekció előretöltött fecskendőben vagy tollban kizárólag subcutan injekció formájában adható be. A használatra vonatkozó teljes leírás a betegtájékoztatóban található. Az első két intravénás infúzióhoz a betegeket premedikációban lehet részesíteni, pl. antihisztaminnal, hidrokortizonnal és/vagy paracetamollal, és csökkenteni lehet az infúzió sebességét az infúziós reakció kockázatának csökkentése érdekében, különösen akkor, ha korábban már fellépett infúziós reakció (lásd 4.4 pont). Az orvosnak biztosítani kell a betegek megfelelő utánkövetését annak érdekében, hogy meggyőződjön arról, hogy fellépett-e bármilyen szisztémás injekciós reakció, valamint az injekció beadásának helyén bőrreakció a kezdő subcutan injekció beadását követően.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával, más, egérfélékből származó fehérjével vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

Tuberkulózisos vagy egyéb súlyos fertőzésben – mint például szepszis, tályog és opportunistá fertőzés – szenvedő betegek (lásd 4.4 pont).

Közepes vagy súlyos fokú szívelégtelenségben (NYHA III/IV osztály) szenvedő betegek (lásd 4.4 és 4.8 pont).

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

##### Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

##### Az injekcióval kapcsolatos szisztémás reakció/az injekció helyén fellépő reakció/túlérzékenység

Infliximab-kezeléssel kapcsolatban tapasztaltak az injekcióval kapcsolatos szisztémás reakciókat, úgy mint anafilaxiás sokkot és késleltetett túlérzékenységi reakciókat (lásd 4.8 pont).

Az akut reakciók, az anafilaxiás reakciót is beleértve, kialakulhatnak az infliximab beadásának ideje alatt (másodperceken belül), vagy néhány órával az injekció beadását követően. Ha akut reakció lép fel, azonnal orvosi segítséget kell kérni. Ezért az első intravénás beadást olyan helyen kell végrehajtani, ahol a sürgősségi ellátáshoz szükséges eszközöknek, úgymint adrenalin, antihisztaminok, kortikoszteroidok és endotrachealis tubus, azonnal rendelkezésre állnak. A betegeket előkezelésben lehet részesíteni, pl. antihisztaminnal, hidrokortizonnal és/vagy paracetamollal az enyhe és átmeneti reakciók megelőzésére.

Az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók elsősorban enyhe vagy közepes mértékűek, amelyek többek között a következők lehetnek, amelyek a beadás helyére korlátozódnak: bőrpír, fájdalom, viszketés, duzzanat, a bőr megkeményedése, bevérzés, vérömleny, ödéma, hideg érzés, paresztézia, vérzés, irritáció, bőrkiütés, fekély, csalánkiütés, hólyagok a beadás helyén és hegesezés voltak az infliximab subcutan kezeléssel kapcsolatosan jelentett reakciók. Ezen reakciók legtöbbször azonnal vagy a subcutan injekció beadását követő 24 órán belül jelentkezhet. A legtöbb reakció kezelés nélkül spontán elmúlt.

Infliximabbal szembeni antitestek kialakulhatnak, ami együtt jár az infúziós reakciók gyakoribb megjelenésével, amennyiben intravénás infúziót alkalmaznak. Az infúziós reakciók kis hányada súlyos allergiás reakció volt. Összefüggést figyeltek meg az infliximabbal szembeni antitestek kialakulása és az intravénásan adott infliximab kezelésre való reagálás csökkent időtartama között is.

Immunmodulánsok együttes adása összefüggésben áll az infliximabbal szembeni antitestek alacsonyabb incidenciájával, és az intravénásan adott infliximab esetében az infúziós reakciók csökkent gyakoriságával. Az immunmodulánsok együttes adásának hatása kifejezettebb volt az időszakosan kezelt betegek esetében, mint azoknál, akiket fenntartó kezelésben részesítettek. Azon betegek esetében, akiknél felfüggesztik az immunosuppresszánsok adását az infliximab-kezelés előtt vagy alatt, nagyobb az antitestek kialakulásának kockázata. Az infliximabbal szembeni antitestek nem mindig mutathatók ki a szérummintákban. Ha súlyos reakciók lépnek fel, tüneti kezelést kell alkalmazni, és tilos folytatni az infliximab adását (lásd 4.8 pont).

Klinikai vizsgálatok során késleltetett túlérzékenységi reakciókról számoltak be. A rendelkezésre álló adatok arra engednek következtetni, hogy az infliximab-mentes időszak növekedésével fokozódik a késleltetett túlérzékenységi reakció jelentkezésének veszélye. A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy forduljanak azonnal orvoshoz, ha bármilyen késleltetett mellékhatást tapasztalnak (lásd 4.8. pont). Ha egy hosszabb periódus után a betegek ismételt kezelésben részesülnek, gondosan monitorozni kell őket a késleltetett túlérzékenységi reakció jeleinek és tüneteinek vonatkozásában.

## Fertőzések

A betegeket gondosan monitorozni kell a fertőzések – beleértve a tuberkulózist – vonatkozásában az infliximab-kezelés megkezdése előtt, az alatt és a kezelés befejezése után. Mivel az infliximab eliminációja 6 hónapig is eltarthat, a monitorozást ezen időszak alatt is folytatni kell. Tilos infliximabbal tovább kezelni a beteget, ha súlyos fertőzés vagy szepszis alakul ki.

Körültekintően kell eljárni, amikor az infliximab alkalmazását olyan beteg esetében tervezik, aki krónikus fertőzésben szenved vagy kórtörténetében visszatérő fertőzés szerepel, ideértve az egyidejűleg alkalmazott immunszuppresszív kezelést. A betegeket szükség szerint tájékoztatni kell a fertőzésekre vonatkozó lehetséges kockázati tényezőkről, azok elkerüléséről.

A tumornekrózis faktor alfa ( $TNF_{\alpha}$ ) gyulladást közvetít és módosítja a sejtes immunválaszt. Kísérletes adatok szerint a  $TNF_{\alpha}$ -nak jelentős szerepe van az intracelluláris fertőzések legyőzésében. A klinikai tapasztalatok azt mutatják, hogy egyes, infliximabbal kezelt betegnél a szervezet fertőzéssel szembeni védekezőképessége meggyengül.

Megemlítendő, hogy a  $TNF_{\alpha}$  szuppressziója elfedheti a fertőzés tüneteit, mint például a lázat. A súlyos fertőzések atípusos klinikai megnyilvánulásainak, valamint a ritka és nem szokványos fertőzések típusos klinikai megnyilvánulásainak korai felismerése rendkívül fontos a diagnózis minél gyorsabb felállítása és a kezelés minél hamarabb történő elindítása szempontjából.

A  $TNF$ -gátlókkal kezelt betegek fogékonyabbak a súlyos fertőzések iránt.

Infliximabbal kezelt betegekben tuberkulózis, bakteriális fertőzés, a szepszist és a tüdőgyulladást is beleértve, invazív gomba, vírus és más oportunisták fertőzések kialakulását észlelték. Ezek közül a fertőzések közül némelyik halálos kimenetelű volt; a leggyakrabban jelentett oportunisták fertőzések, 5% feletti halálozási aránnyal, a pneumocystosis, a candidiasis, a listeriosis és az aspergillosis voltak.

Azokat a betegeket, akiknél új keletű fertőzés alakul ki az infliximab-kezelés során, szoros megfigyelés alatt kell tartani, és teljes kivizsgálásnak kell alávetni. Az infliximab adását abba kell hagyni, ha a betegnél súlyos fertőzés vagy szepszis lép fel, és megfelelő antimikrobás vagy gomba elleni kezelést kell kezdeni, ameddig a fertőzés meg nem szűnik.

## Tuberkulózis

Az infliximab-kezelésben részesülő betegek esetében beszámoltak aktív tuberkulózisról. Megemlítendő, hogy e jelentések többségében a tuberculosis extrapulmonalis volt, és helyi, illetve disszeminált betegség formájában jelentkezett.

Az infliximab-kezelés megkezdése előtt minden beteg esetében fel kell mérni, hogy fennáll-e aktív vagy inaktív (latens) tuberkulózis. Ez a felmérés magában foglalja a részletes anamnézis felvételét, beleértve az egyéni tuberkulózisos kórelőzményt, valamint korábbi tuberkulózis kontaktálás lehetőségét, és a korábbi és/vagy jelenlegi immunszuppresszív terápiát. Megfelelő szűrővizsgálatot (pl. tuberkulin-bőrpróbát, mellkas-röntgenvizsgálatot, és/vagy IGRA [Interferon Gamma Release Assay]-tesztet) kell végezni minden betegnél (a helyi ajánlások figyelembevételével). Ajánlatos a vizsgálatok elvégzését feltüntetni a betegemlékeztető kártyán. Felhívjuk a kezelőorvosok figyelmét, hogy a tuberkulin-bőrpróbának lehet álnegatív eredménye, különösen a súlyos betegségben szenvedők és a csökkent immunitású betegek esetében.

Az infliximab-kezelést tilos elkezdeni, ha aktív tuberkulózist diagnosztizáltak (lásd 4.3 pont).

Látens tuberkulózis-gyanú esetén tuberkulózis-kezelésben jártas orvossal kell konzultálni. Az alábbiakban vázolt helyzetek mindegyikében nagyon gondosan mérlegelni kell az infliximab-kezelés előny/kockázat arányát.



Ha inaktív (latens) tuberkulózist diagnosztizáltak, el kell kezdeni a latens tuberkulózis antituberkulotikus terápiáját az infliximab-kezelés megkezdése előtt a helyi ajánlásoknak megfelelően.

Olyan betegeknél, akik számos, tuberkulózisra hajlamosító tényezővel rendelkeznek és látens tuberkulózis tesztjük negatív, az infliximab elkezdése előtt mérlegelendő az antituberkulotikus kezelés.

Mérlegelendő továbbá az antituberkulotikus kezelés az infliximab elkezdése előtt olyan betegeknél is, akik kórtörténetében szerepel aktív vagy látens tuberkulózis, és ennek megfelelő kezelését nem lehet bizonyítani.

Néhány aktív tuberkulózis esetről számoltak be infliximabbal kezelt betegeknél a látens tuberkulózis kezelése alatt és után.

Minden beteget tájékoztatni kell, hogy forduljon orvoshoz, ha tuberkulózisra utaló tüneteket, panaszokat (pl. tartós köhögés, sorvadás/súlyvesztés, hőemelkedés) észlel az infliximab-kezelés alatt vagy az után.

### Invazív gombafertőzések

Amennyiben az infliximabbal kezelt betegeknél súlyos szisztémás betegség alakul ki, invazív gombafertőzésre, például aspergillosisra, candidiasisra, pneumocystosisra, histoplasmosisra, coccidioidomycosisra vagy blastomycosisra kell gyanakodni, és a beteg kivizsgálásakor korai stádiumban konzultálni kell egy, az invazív gombafertőzések diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvossal.

Az invazív gombafertőzések inkább disszeminált, mintsem lokalizált formában jelentkezhetnek, továbbá az antigén- és antitest-vizsgálat eredménye negatív lehet egyes aktív fertőzésben szenvedő betegeknél. A végleges diagnózis megállapításáig is ajánlott a gombafertőzés kezelésének empirikus módon történő megkezdése, mérlegelve a súlyos gombafertőzés, illetve a gomba elleni-kezelés veszélyeit.

Azoknál a betegeknél, akik olyan területeken laknak vagy olyan területekre utaznak, ahol az invazív gombafertőzés, mint például a histoplasmosis, coccidioidomycosis vagy blastomycosis endémiás, az infliximab-kezelés előnyét és kockázatát az infliximab-kezelés megkezdése előtt gondosan mérlegelni kell.

### Fisztulaképződéssel járó Crohn-betegség

Fisztulaképződéssel járó Crohn-betegségben szenvedő olyan betegek esetében, akiknél akut gennyes fisztulák vannak jelen, nem szabad megkezdeni az infliximab-kezelést, amíg a lehetséges fertőzési források, különösen a tályogok meglétét ki nem zárták (lásd 4.3 pont).

### A hepatitis B vírus (HBV) reaktivációja

A hepatitis B vírus reaktivációja következett be TNF-antagonista kezelésben – az infliximabot is beleértve – részesülő olyan betegeknél, akik e vírus krónikus hordozói. Néhány eset halálos kimenetelű volt.

A betegeknél az infliximab-kezelés megkezdése előtt vizsgálni kell a HBV-fertőzés meglétét. HBV-fertőzöttnek bizonyult betegek esetében tanácsos a B vírushepatitis kezelésében gyakorlott szakorvossal konzultálni. Az infliximab-kezelést igénylő HBV-hordozóknál a terápia ideje alatt, valamint az azt követő néhány hónapon át szoroson ellenőrizni kell az aktív HBV-fertőzésre utaló jeleket és tüneteket. TNF-antagonista kezelésben, s emellett – a HBV reaktiválódás megakadályozása érdekében – vírus elleni kezelésben is részesülő HBV-hordozókkal kapcsolatosan nem áll megfelelő adat rendelkezésre. Azoknál a betegeknél, akiknél a HBV-fertőzés reaktiválódik, az

influximab-kezelést le kell állítani és – megfelelő szupportív terápia mellett – hatásos vírus elleni kezelést kell kezdeni.

### Hepatobiliáris történések

Az influximab-kezelés kapcsán a forgalomba hozatalt követően sárgaság és nem infekciós eredetű hepatitis jelentkezését tapasztalták, ezek némelyike autoimmun hepatitis jellegzetességeit mutatta. Izolált esetekben májelégtelenség lépett fel, mely miatt májtranszplantációt végeztek, vagy amely halálos kimenetelű volt. Májfunkciós rendellenesség tüneteit és jeleit mutató betegek esetében meg kell állapítani, hogy károsodott-e a máj. Amennyiben sárgaság alakul ki és/vagy a GPT (ALAT)-emelkedés eléri, illetve meghaladja a normálérték felső határának 5-szörösét, az influximab-kezelést le kell állítani, és az eltérést alaposan ki kell vizsgálni.

### TNF-alfa-gátló és anakinra együttes adása

Anakinra és etanercept – egy másik TNF $\alpha$ -t gátló anyag – együttes adásakor súlyos fertőzéseket és neutropeniát figyeltek meg klinikai vizsgálatokban, azonban klinikai előny nem származott az etanercept monoterápiában történő alkalmazásához képest. Az etanercept és anakinra kombinációs kezeléskor megfigyelt mellékhatások jellege miatt hasonló toxicitást eredményezhet az anakinra és más TNF $\alpha$ -t gátló anyag kombinációja. Ezért az influximab anakinrával történő kombinációja nem javasolt.

### TNF-alfa-gátló és abatacept együttes adása

Klinikai vizsgálatokban abatacept és a TNF-antagonisták együttes adásakor a fertőzések – beleértve a súlyos fertőzéseket – előfordulási gyakoriságának emelkedését figyelték meg a TNF-antagonisták monoterápiában történő alkalmazásához képest, miközben klinikailag kedvezőbb hatást nem észleltek. Az influximab és az abatacept kombinációja nem javasolt.

### Együttes alkalmazás más biológiai terápiákkal

Nem áll rendelkezésre elegendő információ az influximab és olyan egyéb biológiai terápiák együttes alkalmazására vonatkozólag, melyeket ugyanazoknak a betegségeknek a kezelésére alkalmaznak, mint az influximabot. Az influximab és ezen biológiai terápiák együttes alkalmazása a fertőzés fokozott kockázatának lehetősége és egyéb lehetséges farmakológiai kölcsönhatások miatt nem javasolt.

### Váltás biológiai DMARD-ok között

Óvatosan kell eljárni, és a betegeket folyamatosan figyelni kell az egyik biológiai terápiáról a másikra való áttérés esetén, mivel az egymást átfedő biológiai aktivitás tovább fokozhatja a mellékhatások, beleértve a fertőzés kockázatát is.

### Oltások

A betegeket, amennyiben lehetséges, a Remsima-kezelés megkezdése előtt javasolt az aktuális vakcinációs módszertani ajánlásoknak megfelelő összes oltással ellátni. Az influximab-kezelésben részesülő betegek kaphatnak egyidejűleg oltásokat is, amennyiben azok nem tartalmaznak élő attenuált kórokozót (lásd 4.5 és 4.6 pont).

Az ASPIRE vizsgálatban egy 90, rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegből álló alcsoportban az egyes kezelési csoportokban (metotrexát együttadva: placeboval [n = 17], 3 mg/ttkg [n = 27] vagy 6 mg/ttkg influximabbal [n = 46]) a betegek hasonló arányban értek el hatékony, kétszeres ellenanyagtiter-növekedést a polivalens pneumococcus-poliszacharid vakcinától, ami arra utal, hogy az influximab nem befolyásolta a T-sejttől független humorális immunválaszokat. A különféle indikációkban (pl.: rheumatoid arthritis, psoriasis, Crohn-betegség) közölt szakirodalomban szereplő vizsgálatok azonban arra utalnak, hogy a TNF-gátló terápiával, beleértve az influximabot is, végzett

kezelések alatt beadott, nem élő kórokozót tartalmazó oltóanyagok alacsonyabb immunválaszt válthatnak ki, mint a TNF-gátló terápiában nem részesülőknél.

### Élő kórokozót tartalmazó oltóanyagok/terápiás alkalmazású fertőző ágensek

A TNF-gátló kezelésben részesülő betegek élő kórokozót tartalmazó vakcinával történő oltása következtében kialakuló oltási reakcióval kapcsolatban, illetve az élő kórokozót tartalmazó vakcinákkal másodlagosan átvitt fertőzésekkel kapcsolatban korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az élő kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása klinikailag manifesztálódó fertőzések kialakulásához vezethet, a disszeminált fertőzéseket is beleértve. Élő attenuált kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása az infliximab-kezeléssel egyidejűleg nem javasolt.

*In utero* infliximab-expozícióban átesett csecsemőknél a születés után végzett BCG vakcinációt követően fatális kimenetelű disszeminált *Bacillus Calmette–Guérin* (BCG) fertőzésről számoltak be. *In utero* infliximab-expozícióban átesett csecsemők esetében a születést követően legalább 6 hónapos várakozási időt javasolt tartani az élő kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása előtt (lásd 4.6 pont).

A terápiás alkalmazású fertőző ágensek egyéb alkalmazása, mint pl. az élő, attenuált kórokozók (pl. hólyagtumrok esetén alkalmazott intravesicalis BCG-kezelés), klinikailag manifesztálódó fertőzések kialakulásához vezethetnek, a disszeminált fertőzéseket is beleértve. Terápiás alkalmazású fertőző ágensek alkalmazása infliximab-kezeléssel egyidejűleg nem javasolt.

### Autoimmun folyamatok

A TNF-gátló kezelés okozta relatív TNF $\alpha$ -hiány autoimmun folyamatot indukálhat. Ha az infliximab-kezelést követően a betegnél lupusszerű szindrómára utaló tünetek fejlődnek ki, és kétszálú-DNS elleni antitest-pozitivitás áll fenn, tilos tovább adni az infliximabot (lásd 4.8 pont).

### Neurológiai történések

A TNF-gátlók, köztük az infliximab alkalmazását összefüggésbe hozták központi idegrendszeri demyelinációs betegségek, köztük sclerosis multiplex, valamint perifériás demyelinációs betegségek, köztük Guillan–Barré-szindróma újonnan jelentkező vagy súlyosbodó klinikai és/vagy radiológiai tüneteinek megjelenésével. Az infliximab alkalmazása előtt gondosan mérlegelni kell a TNF-gátló kezelés előny/kockázat arányát olyan betegek esetében, akiknél a demyelinációs betegség a közelmúltban alakult ki, vagy a kórelőzményben ez szerepel. Ha ezek a betegségek kialakulnak, az infliximab-kezelés befejezését kell mérlegelni.

### Malignomák és lymphoproliferatív betegségek:

A TNF-gátló szerekkel végzett, klinikai vizsgálatok kontrollos fázisai során a TNF-gátlót kapott betegek körében nagyobb számban észleltek malignomákat, köztük lymphomát, mint a kontrollcsoport betegeinél. Az infliximabbal az összes jóváhagyott indikációban végzett klinikai vizsgálat során az infliximabbal kezelt betegek esetében magasabb volt a lymphoma incidenciája, mint az az általános népesség körében várható, de a lymphoma kialakulása ritka volt. A TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően leukaemiás eseteket jelentettek. A hosszú ideje fennálló, magas aktivitású gyulladásgos betegségben szenvedő rheumatoid arthritises betegek esetében a lymphoma, illetve a leukaemia kialakulásának kockázata alapvetően fokozott, ami bonyolítja a kockázat megbecslését.

Egy tájékoztató jellegű klinikai vizsgálatban, melyben az infliximab alkalmazását közepesen súlyos-súlyos krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedőkön mérték fel, az infliximabbal kezelt betegeknél több malignomát jelentettek, mint a kontrollok esetében. Minden beteg kórtörténetében erős dohányzás szerepelt. Körültekintően kell eljárni, amikor az alkalmazást olyan betegek esetében tervezik, akiknél fokozott a malignomák kockázata az erős dohányzás miatt.

Jelenlegi ismereteink szerint a TNF-gátló kezelésben részesülő betegeknél lymphoma, illetve egyéb malignus betegségek kialakulásának kockázata nem zárható ki (lásd 4.8 pont). Körültekintően kell eljárni, amikor TNF-gátló kezelést olyan betegek esetében terveznek, akiknek a kórtörténetében malignoma szerepel, illetve amikor kezelés folytatását tervezik olyan betegek esetében, akiknél malignoma alakul ki.

Szintén elővigyázatosság szükséges psoriasisos betegek esetében, akiknek a kórtörténetében kiterjedt immunszuppresszív vagy tartós PUVA-kezelés szerepel.

Noha a subcutan alkalmazás nem javallott 18 év alatti gyermekek számára, megjegyzendő, hogy a forgalomba hozatalt követően a TNF-antagonistákkal – beleértve az infliximabot is – kezelt gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél (22 éves korig), olykor halálos kimenetelű rosszindulatú daganatokat jelentettek (a kezelés elkezdése  $\leq$  18 éves kor). Az esetek hozzávetőleg fele lymphoma volt. A többi eset különféle rosszindulatú daganat volt, beleértve az általában immunszuppresszióval együttjáró, ritka típusú rosszindulatú daganatokat is. A TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél nem zárható ki a rosszindulatú daganatok kialakulásának kockázata.

A forgalomba hozatalt követően hepatosplenicus T-sejtes lymphomás (HSTCL) eseteket jelentettek TNF-gátló kezelésben részesült (az infliximabot is beleértve) betegeknél. Ez a ritka típusú T-sejtes lymphoma nagyon agresszív lefolyású, és rendszerint halálos kimenetelű. E betegek majdnem mindegyike a TNF-gátlóval egyidejűleg vagy közvetlenül az előtt azatiopirin- vagy 6-merkaptopurin-kezelésben részesült. Az infliximabbal kapcsolatos esetek túlnyomó többsége Crohn-betegségben vagy colitis ulcerosában szenvedő betegeknél fordult elő, és többségük serdülő vagy fiatal férfi volt. Az AZA vagy 6-MP és az infliximab együttlátásának lehetséges veszélyét gondosan mérlegelni kell. A hepatosplenicus T-sejtes lymphoma kialakulásának kockázata az infliximabbal kezelt betegeknél nem zárható ki (lásd 4.8 pont).

Melanomát és Merkel-sejtes carcinomát jelentettek TNF-gátló terápiával – beleértve az infliximabot is – kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A bőr időszakos vizsgálata javasolt, különösen a bőrrák kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél.

Egy, a svéd országos betegnyilvántartási adatok felhasználásával végzett, populációs, retrospektív kohorszvizsgálat az infliximabbal kezelt rheumatoid arthritises nők körében a méhnyakrák megnövekedett incidenciáját mutatta ki a biológiai kezelésben nem részesült betegekhez vagy az átlagpopulációhoz képest, beleértve a 60 év felettieket is. Az infliximabbal kezelt nőknél, beleértve a 60 év felettieket is, továbbra is rendszeres szűrővizsgálatot kell végezni.

Minden olyan colitis ulcerosás beteget, akinél fokozott a dysplasia, illetve a vastagbél-carcinoma kialakulásának veszélye (például hosszú ideje fennálló colitis ulcerosa, vagy primer szklerotizáló cholangitis), vagy akinek a távolabbi anamnézisében dysplasia, illetve vastagbél-carcinoma szerepel, dysplasia irányában rendszeres időközönként szűrni kell a terápia megkezdése előtt és a betegség kórlefolása alatt. A vizsgálatnak tartalmaznia kell kolonoszkópiát és biopsziákat, a helyi aljánásoknak megfelelően. A jelenleg rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra, hogy az infliximab-kezelés befolyásolja a dysplasia vagy a vastagbélrák kialakulásának kockázatát.

Mivel az infliximabbal kezelt, újonnan diagnosztizált dysplasiás betegek esetében a rákkialakulás fokozott veszélyének lehetőségét, a kezelőorvosnak alaposan mérlegelnie kell a kezelés folytatásának előnyét és kockázatát az egyes betegek esetében.

### Szívelégtelenség

Az infliximabot körültekintően kell használni enyhe fokú szívelégtelenség esetén (NYHA I/II). A betegeket gondosan monitorozni kell, és az infliximab-kezelést tilos folytatni, ha a szívelégtelenségnek újabb tünetei jelentkeznek, vagy a már meglévő tünetek rosszabbodnak (lásd 4.3 és 4.8 pont).

## Hematológiai reakciók

TNF-antagonistákat, köztük az infliximabot kapó betegeknél is beszámoltak pancytopeniáról, leukopeniáról, neutropeniáról és thrombocytopeniáról. Minden beteget tájékoztatni kell, hogy azonnal forduljon orvoshoz, amennyiben vérképződésre utaló jeleket és tüneteket észlel (pl. tartós láz, bevérzések, vérzés, sápadtság). Az infliximab-kezelés leállítását igazolt, jelentős haematológiai eltérést mutató betegeknél meg kell fontolni.

## Egyéb

Műtéten – beleértve az arthroplastikát – átesett betegek esetében korlátozottak az infliximab-kezelés biztonságosságára vonatkozó tapasztalatok. Műtétek tervezésénél figyelembe kell venni, hogy az infliximabnak hosszú a felezési ideje. Ha a beteget az infliximab-kezelés ideje alatt műteni kell, gondos monitorozásra van szükség a fertőzések vonatkozásában, és meg kell tenni a megfelelő intézkedéseket.

Crohn-betegségben a kezelésre való reagálás elmaradása fixált fibroticus szűkület jelenlétére utalhat, amely sebészeti kezelést igényelhet. Nincs arra utaló bizonyíték, hogy az infliximab fibrotikus szűkületet okozna vagy azt súlyosbítaná.

## Különleges betegcsoportok

### Idősek

Az infliximab-kezelés során, a 65 éves és ennél idősebb betegek körében gyakrabban fordult elő súlyos fertőzés, mint a 65 évesnél fiatalabb betegeknél. Ezek némelyike halálos kimenetelű volt. A fertőzésveszélyre idősek kezelése esetén különösen ügyelni kell (lásd 4.8 pont).

## Nátrium és szorbitol tartalom

A Remsima kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes” és milliliterenként (minden 120 mg-os adagban) 45 mg szorbitolt tartalmaz.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Rheumatoid arthritisben, arthritis psoriaticában és Crohn-betegségben szenvedő betegeknél vannak arra utaló jelek, hogy az egyidejűleg alkalmazott metotrexát és más immunmodulátor csökkenti az infliximabmal szembeni antitestek kialakulását és növeli a plazmában az infliximab koncentrációját. Az eredmények azonban nem teljesen megbízhatók az infliximab és az infliximabmal szembeni antitestek szérumanalíziséhez alkalmazott módszerek korlátai miatt.

A kortikoszteroidok nincsenek hatással klinikailag jelentős mértékben az infliximab farmakokinetikájára.

Nem javasolt az infliximab és olyan egyéb biológiai terápiák – beleértve az anakinrát és az abataceptet – együttes alkalmazása, melyeket ugyanazoknak a betegségeknek a kezelésére alkalmaznak, mint az infliximabot (lásd 4.4 pont).

Élő kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása infliximab-kezeléssel egyidejűleg nem javasolt. *In utero* infliximab-expozíción átesett csecsemőknél a születést követően legalább 6 hónapig szintén nem javasolt élő attenuált kórokozót tartalmazó vakcinákat alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Terápiás alkalmazású fertőző ágensek alkalmazása infliximab-kezeléssel egyidejűleg nem javasolt (lásd 4.4 pont).

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Fogamzóképes korban lévő nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek fontolóra kell venniük megfelelő fogamzásgátló módszer alkalmazását a terhesség megelőzésére, és azt az utolsó infliximab-kezelés után legalább 6 hónapig folytatniuk kell.

##### Terhesség

A prospektív módon gyűjtött, csekély számú, infliximab hatásnak kitett terhesség, amely ismert kimenetelű elveszületéssel végződött, beleértve az első trimeszter alatti, körülbelül 1100 expozíciót is nem jelzi az újszülötteknél előforduló rendellenességek gyakoriságának növekedését.

Egy Észak-Európában végzett, megfigyeléses vizsgálat alapján a terhesség alatt (immunmodulánsokkal/kortikoszteroidokkal vagy ezek nélkül, 270 terhesség) infliximab-hatásnak kitett nőknél megnövekedett kockázatot (esélyhányados, 95%-os CI; p-érték) figyeltek meg császármetszés (1,50, 1,14-1,96; p = 0,0032), koraszülés (1,48, 1,05-2,09; p = 0,024) a gesztációs időhöz viszonyítva kis termet (2,79, 1,54-5,04; p = 0,0007) és alacsony születési súly (2,03, 1,41-2,94; p = 0,0002) tekintetében a csak immunmodulátorok- és/vagy kortikoszteroidok hatásának kitett nőkhöz képest (6460 terhesség). Az infliximab-expozíció és/vagy az alapbetegség súlyosságának esetleges szerepe továbbra sem egyértelmű.

A TNF $\alpha$ -gátlást okozó hatása miatt a terhes nőnek adott infliximab hatással lehet az újszülött normál immunválaszára. Egereken végzett fejlődéstani toxicitásvizsgálat során, olyan analóg antitestet használva, amely szelektíven gátolja az egér-TNF $\alpha$  funkcionális aktivitását, nem tapasztaltak anyai károsodásra, embriotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló jeleket (lásd 5.3 pont).

Korlátozott klinikai tapasztalat áll rendelkezésre. Az infliximabot terhesség alatt csak akkor szabad alkalmazni, ha az egyértelműen szükséges.

Az infliximab átjut a placentán, és a terhesség alatt infliximabbal kezelt nők csecsemőinek szérumában a születés után legfeljebb 6 hónapig kimutatható volt. *In utero* infliximab-expozíciót követően a csecsemők nagyobb fertőzésveszélynek lehetnek kitéve, beleértve a súlyos, disszeminált fertőzést is, amely fatális is válhat. *In utero* infliximab-expozíción átesett csecsemőknél a születés után legalább 6 hónapig nem ajánlott élő kórokozót tartalmazó vakcina (pl.: BCG-vakcina) alkalmazása (lásd 4.4 és 4.5 pont). Agranulocytosissal járó eseteket szintén jelentettek (lásd 4.8 pont).

##### Szoptatás

Nem ismert, hogy az infliximab kiválasztódik-e az anyatejbe, vagy hogy lenyelést követően szisztémásan felszívódik-e. Mivel a humán immunglobulinok kiválasztódnak az anyatejbe, az utolsó infliximab-kezelést követő legalább 6 hónapig tilos a szoptatás.

##### Termékenység

Nem áll rendelkezésre elegendő preklinikai adat az infliximab fertilitásra és általános reprodukzív funkciókra gyakorolt hatásának megállapításához (lásd 5.3 pont).

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Remsima kis mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az infliximab alkalmazását követően előfordulhat szédülés (lásd 4.8 pont).

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

Az infliximabmal kapcsolatos klinikai vizsgálatokban a leggyakoribb, gyógyszerrel összefüggő mellékhatás a felsőlégúti fertőzés volt, amely az infliximabmal kezelt betegek 25,3%-ánál jelent meg, szemben a kontroll betegek 16,5%-ával. A legsúlyosabb, TNF-gátló-kezeléssel összefüggő, az infliximabmal kapcsolatban jelentett, gyógyszer okozta mellékhatások közé tartozott a HBV reaktivációja, pangásos szívelgtelenség, súlyos fertőzések (beleértve a sepsist, oportunistá fertőzéseket és a tuberkulózist), szérumbetegség (késleltetett túlérzékenységi reakciók), haematológiai reakciók, szisztémás lupus erythematosus/lupus-szerű tünetegyüttes, demyelinisatiós kórképek, hepatobiliáris történések, lymphomák, HSTCL, leukaemia, Merkel sejtes karcinóma, melanóma, sarcoidosis/sarcoid szerű reakció, intestinális vagy perianális tályog (Crohn-betegségben) és súlyos infúziós reakciók (lásd 4.4 pont).

A Remsima subcutan alkalmazási módjának biztonságossági profilja az aktív reumatoid arthritisz betegekénél (az infliximabot subcutan formában kapott 168 betegnél, és az infliximabot intravénásan kapott 175 betegnél értékelték), az aktív Crohn-betegségben szenvedő betegekénél (az infliximabot subcutan formában kapott 59 betegnél, és az infliximabot intravénásan kapott 38 betegnél értékelték) és az aktív colitis ulcerosás betegekénél (az infliximabot subcutan formában kapott 38 betegnél, és az infliximabot intravénásan kapott 40 betegnél értékelték) átlagosan hasonló volt az intravénás alkalmazási mód biztonságossági profiljához.

### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az 1. táblázatban felsorolt, gyógyszerrel összefüggő mellékhatások klinikai vizsgálatokból, valamint forgalomba hozatalt követő tapasztalatokból származnak, melyek némelyike halálos kimenetelű volt. A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási arány szerint vannak csoportosítva: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosságú sorrendben kerülnek megadásra.

#### 1. táblázat

#### Mellékhatások a klinikai vizsgálatok során és az intravénás infliximab forgalomba hozatalát követően

<i>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</i>	
Nagyon gyakori:	Vírusfertőzés (pl. influenza, herpeszvírus-fertőzés).
Gyakori:	Bakteriális fertőzések (pl. sepsis, cellulitis, tályog).
Nem gyakori:	Tuberculosis, gombafertőzések (pl. candidiasis, körömgombásodás).
Ritka:	Meningitis, oportunistá fertőzések (mint pl. invazív gombafertőzések [pneumocystosis, histoplasmosis, aspergillosis, coccidioidomycosis, cryptococcosis, blastomycosis], bakteriális fertőzések [atípusos mycobacterium-fertőzés, listeriosis, salmonellosis] és vírusfertőzések [cytomegalovírus]), parazitafertőzések, hepatitis B reaktivációja.
Nem ismert:	Vakcina-áttöréssel fertőzés ( <i>in utero</i> infliximab-expozíciót követően)*.
<i>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</i>	
Ritka:	Lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, Hodgkin-kór, leukaemia, melanoma, méhnyakrák.

Nem ismert:	Hepatosplenicus T-sejtes lymphoma (elsősorban serdülő és fiatal felnőtt Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő férfiaknál, Merkel-sejtes karcinóma, Kaposi-sarcoma.
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori:	Neutropenia, leukopenia, anaemia, lymphadenopathia.
Nem gyakori:	Thrombocytopenia, lymphopenia, lymphocytosis.
Ritka:	Agranulocytosis (beleértve az <i>in utero</i> infliximab-expozíció átesett csecsemőket is), thromboticus thrombocytopeniás purpura, pancytopenia, haemolyticus anaemia, idiopathiás thrombocytopeniás purpura.
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Gyakori:	Allergiás légúti tünetek.
Nem gyakori:	Anaphylaxiás reakció, lupus-szerű tünetegyüttes, szérumbetegség, szérumbetegség-szerű reakció.
Ritka:	Anaphylaxiás shock, vasculitis, sarcoid-szerű reakció.
<i>Pszichiátriai kórképek</i>	
Gyakori:	Depresszió, álmatlanság,
Nem gyakori:	Amnesia, izgatottság, zavartság, aluszékonyság, idegesség.
Ritka:	Apátia
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori:	Fejfájás.
Gyakori:	Vertigo, szédülés, hypaesthesia, paraesthesia.
Nem gyakori:	Görcs, neuropathia.
Ritka:	Myelitis transversa, központi idegrendszeri demyelinisációs kórképek (sclerosis multiplex-szerű betegség és opticus neuritis), perifériás demyelinisációs kórképek (pl. Guillain–Barré-szindróma, krónikus gyulladós demyelinisációs polyneuropathia és multifocalis motoros neuropathia).
Nem ismert:	Az infúzióval szoros időbeli összefüggésben álló cerebrovascularis események.
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>	
Gyakori:	Conjunctivitis.
Nem gyakori:	Keratitis, szemtájéki vizenyője, árpa.
Ritka:	Endophthalmitis.
Nem ismert:	Átmeneti látásvesztés az infúzió alatt vagy a beadástól számított 2 órán belül.
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>	
Gyakori:	Tachycardia, palpitatio.
Nem gyakori:	Szívelégtelenség (újkeletű vagy súlyosbodó), arrhythmia, syncope, bradycardia
Ritka:	Cyanosis, pericardialis folyadékgyülem.
Nem ismert:	Myocardialis ischaemia/myocardialis infarctus
<i>Érbetegségek és tünetek</i>	
Gyakori:	Hypotensio, hypertensio, ecchymosis, hóhullám, kipirulás.
Nem gyakori:	Perifériás ischaemia, thrombophlebitis, haematoma.
Ritka:	Keringési elégtelenség, petechia, vasospasmus
<i>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori:	Felsőlégtúti fertőzések, sinusitis.
Gyakori:	Alsólégtúti fertőzések (pl. bronchitis, pneumonia), dyspnoe, orrvérzés.



Nem gyakori	Tüdőödéma, bronchospasmus, pleuritis, pleuralis folyadékgyülem.
Ritka:	Interstitialis tüdőbetegség (beleértve a gyorsan progrediáló betegséget, a tüdőfibrozist és a pneumonitist).
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>	
Nagyon gyakori:	Hasi fájdalom, hányinger.
Gyakori:	Gyomor-bél rendszeri vérzés, hasmenés, dyspepsia, gastrooesophagealis reflux, székrekedés.
Nem gyakori:	Bélperforáció, bélszűkület, diverticulitis, pancreatitis, ajakgyulladás.
<i>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</i>	
Gyakori:	Májműködési zavar, emelkedett transzamináz-szint.
Nem gyakori:	Hepatitis, hepatocellularis károsodás, epehólyag-gyulladás.
Ritka:	Autoimmun hepatitis, sárgaság.
Nem ismert:	Májjelgtelenség.
<i>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</i>	
Gyakori:	Újonnan kezdődő, ill. súlyosbodó psoriasis, beleértve a pustulosus (elsősorban tenyéri és talpi) psoriasist, csalánkiütés, kiütés, viszketés, hyperhidrosis, bőrszárazság, gombás bőrgyulladás, ekzema, alopecia.
Nem gyakori:	Hólyagos bőrkiütés, seborrhoea, rosacea, szemölcs, fokozott szaruképződés, rendellenes bőrpigmentáció.
Ritka:	Toxicus epidermalis necrolysis, Stevens-Johnson-szindróma, erythema multiforme, furunculosis, lineáris IgA bullosus dermatosis (LABD), lichenoid reakciók, akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP).
Nem ismert:	A dermatomyositis tüneteinek súlyosbodása.
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>	
Gyakori:	Ízületi fájdalom, izomfájdalom, hátfájás
<i>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</i>	
Gyakori:	Húgyúti fertőzés.
Nem gyakori:	Vesemedence-gyulladás.
<i>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</i>	
Nem gyakori:	Hüvelygyulladás.
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>	
Nagyon gyakori:	Infúziós reakció, fájdalom.
Gyakori:	Mellkasi fájdalom, fáradtság, láz, reakció a beadás helyén, hidegrázás, oedema.
Nem gyakori:	Sebgyógyulási zavar.
Ritka:	Granulomatosis elváltozások.
<i>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</i>	
Nem gyakori:	Autoantitest pozitívítás.
Ritka:	Komplementfaktor-eltérések.

\* beleértve a szarvasmarha-tuberculosist is (disszeminált BCG-fertőzés), lásd 4.4 pont

### Kiválasztott mellékhatások leírása

#### *A Remsima subcutan injekcióval kapcsolatos szisztémás reakciói és az injekció helyén kialakuló reakciók felnőtt betegeknél*

A Remsima subcutan készítmény biztonságossági profilját metotrexáttal kombinálva egy I/III. fázisú, párhuzamos csoportos vizsgálatban értékelték aktív reumatoid artritises betegeknél. A biztonságossági populáció 168 betegből állt a Remsima subcutan csoportban és 175 betegből a Remsima intravénás csoportban. A vizsgálat részleteit lásd az 5.1 pontban.

Az injekcióval kapcsolatos szisztémás reakciók előfordulási gyakorisága (pl. bőrküetés, viszketés, bőrpír és ödéma) 1,2 beteg /100 betegév volt a Remsima-t subcutan injekció formájában kapók (a 6. héttől) csoportjában és 2,1 beteg /100 betegév volt abban a csoportban, akik a Remsima-t intravénásan kapták, majd a subcutan készítményre váltottak át (a 30. héttől). Minden, az injekcióval kapcsolatos szisztémás reakció enyhe vagy mérsékelt volt.

Az injekció beadási helyén jelentkező reakciók (pl. az injekció beadásának helyén jelentkező bőrpír, fájdalom, viszketés és duzzanat) előfordulási gyakorisága 17,6 beteg /100 betegév volt a Remsima-t subcutan formában kapók (a 6. héttől) csoportjában és 21,4 beteg /100 betegév volt azoknál, akik a Remsima subcutan alkalmazási formájára tértek át (a 30. héttől). Ezen reakciók legtöbbje enyhe vagy mérsékelt volt, és kezelés nélkül egy napon belül magától elmúlt.

Aktív Crohn-betegségben és aktív colitis ulcerosában szenvedő betegek részvételével végzett I. fázisú vizsgálatban a vizsgálat 1. és 2. részétől kezdve a biztonságossági populáció a Remsima subcutan csoportban 97 betegből állt (59 aktív Crohn-beteg és 38 aktív colitis ulcerosás beteg), a Remsima intravénás csoportban pedig 78 betegből állt (38 aktív Crohn-beteg és 40 aktív colitis ulcerosás beteg). A vizsgálat részleteiért lásd az 5.1 pontot.

Az injekcióval kapcsolatos szisztémás reakciók (pl. émelygés és szédülés) előfordulási gyakorisága 2,3 beteg/100 betegév volt a Remsima-t subcutan injekció formájában kapók (a 6. héttől) csoportjában, és nem jelentettek az injekcióval kapcsolatos szisztémás reakciót a Remsima intravénás injekció formájában történő beadásáról subcutan injekció formájában történő beadására átváltók (a 30. héttől) csoportjában.

Az injekció beadási helyén jelentkező reakciók (pl. az injekció beadásának helyén jelentkező bőrpír, fájdalom, viszketés és duzzanat) előfordulási gyakorisága 23,3 beteg/100 betegév volt a Remsima-t subcutan formában kapók (a 6. héttől) csoportjában és 7,5 beteg/100 betegév volt azoknál, akik a Remsima intravénás injekció formájában történő beadásáról subcutan injekció formájában történő beadására tértek át (a 30. héttől). Ezen reakciók mindegyike enyhe vagy mérsékelt volt, és a legtöbb esetben kezelés nélkül egy napon belül maguktól elmúltak.

A forgalomba hozatalt követően esetenként anaphylactoid reakciók, köztük laryngealis/pharyngealis oedema és súlyos bronchospasmus, továbbá görcsroham, kialakulása jelentkezett az infliximab alkalmazásakor (lásd 4.4 pont). Az infliximab infúzió alatt vagy a beadástól számított 2 órán belül bekövetkező, átmeneti látásvesztéséről számoltak be. Myocardialis ischaemiát/infarctust (olykor halálos kimenetelűt) és arrhythmia-t jelentettek, némelyiket az infliximab infúzióval szoros időbeli összefüggésben; cerebrovascularis eseményeket szintén jelentettek az infliximab infúzióval szoros időbeli összefüggésben.

### Késleltetett túlérzékenység

A klinikai vizsgálatokban a késleltetett túlérzékenységi reakciók nem voltak gyakoriak, és 1 évnél rövidebb infliximab-mentes időszak után jelentkeztek. Az intravénás infliximabbal végzett psoriasisos vizsgálatokban a késleltetett túlérzékenységi reakciók a kezelés korai szakaszában jelentkeztek. Ennek tünetei közt szerepelt izomfájdalom, és/vagy ízületi fájdalom, lázzal és/vagy kiütéssel, néhány betegnél viszketéssel, arc, kéz, vagy ajaködémával, dysphagiával, urticariával, torokfájással és fejfájással.

Az egy évnél hosszabb infliximab-mentes időszak után jelentkező késleltetett túlérzékenységi reakciókra vonatkozólag nem elégségesek a rendelkezésre álló adatok, azonban a klinikai vizsgálatokból származó korlátozott mennyiségű adat arra enged következtetni, hogy a késleltetett túlérzékenységi reakció fellépésének veszélye az infliximab-mentes időszak hosszának növekedésével fokozódik (lásd 4.4 pont).

Crohn-betegségben szenvedő betegeken iv. infliximabbal történő ismételt infúziós kezeléssel végzett 1 éves klinikai vizsgálatban (ACCENT I vizsgálat) a szérumbetegség-szerű reakciók előfordulási gyakorisága 2,4% volt.

### Immunogenitás

#### *Intravénás készítmény*

Azokban a betegeken, akiknél infliximabbal szembeni antitestek jelentek meg, az infúziós reakciók kialakulásának esélye is nagyobb volt (kb. 2-3 szoros). Úgy tűnik, hogy az egyidejű immunosuppressziós kezelés csökkentette az infúziós reakciók gyakoriságát.

Azokban a klinikai vizsgálatokban, ahol egyszer vagy többször adagolták az infliximabot 1-20 mg/ttkg dózisban, infliximabbal szembeni antitesteket mutattak ki az immunosuppresszánsal kezelt betegek 14%-ában, és az immunosuppressziós terápia nélküli betegek 24%-ában. Olyan rheumatoid arthritises betegeken, akik az ajánlott dózisu ismételt kezelést kapták metotrexáttal, 8%-ban alakult ki infliximabbal szemben antitest. Az arthritis psoriaticában szenvedő betegek közül, akik 5 mg/ttkg dózist kaptak metotrexáttal együtt vagy a nélkül, összességében a betegek 15%-ában jelentek meg antitestek (a metotrexátot kapó betegek 4%-ában, míg a kiinduláskor metotrexátot nem kapó betegek 26%-ában jelentek meg antitestek). Crohn-betegségben szenvedő betegeknél a fenntartó kezelés mellett immunosuppresszáns terápiaiban is részesülők összesen 3,3%-ánál, az abban nem részesülők 13,3%-ánál jelent meg infliximab-elleni antitest. Az antitestek előfordulási gyakorisága 2-3-szor nagyobb volt az időszakosan kezelt betegek esetében. Metodikai korlátok miatt a negatív eredmény nem zárja ki infliximabbal szembeni antitest jelenlétét. Néhány betegben, akikben magas koncentrációjú, infliximabbal szembeni antitest alakult ki, egyértelműen csökkent a hatásosság. Egyidejű immunmoduláns adagolása nélkül fenntartó infliximab-kezelésben részesült psoriasisos betegek körülbelül 28%-ában alakult ki antitest az infliximabbal szemben (lásd 4.4 pont: „Az injekcióval kapcsolatos szisztémás reakció/az injekció helyén fellépő reakció/túlérzékenység”).

Mivel az immunogenitási elemzések vizsgálatspecifikusak, az infliximab ellen termelt antitestek ebben a tanulmányban jelentett előfordulási gyakoriságát összehasonlítva más tanulmányokban tapasztaltakkal megtevesztő lehet.

#### *Subcutan készítmény*

A fenntartó kezelést kapó reumatoid arthritises betegeknél az infliximabbal szembeni antitestek előfordulása a subcutan beadást követően nem bizonyult magasabbnak az infliximab intravénás beadásánál, és az infliximabbal szembeni antitesteknek nem volt jelentős hatása a hatásosságra (28 ízületet vizsgáló betegségaktivitási érték [DAS28] és az Amerikai Reumatológiai Kollégium 20%-os javulási kritériumának [ACR20] meghatározásával) és a biztonságossági profilra.

A fenntartó kezelést kapó Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő betegeknél az infliximabbal szembeni antitestek előfordulása nem bizonyult magasabbnak az infliximabot subcutan formában kapó betegeknél az infliximabot intravénás formában kapó betegekhez képest, valamint az infliximabbal szembeni antitesteknek nem volt jelentős hatása a hatásosságra (a Crohn-betegség aktivitási index [CDAI] alapján megállapított klinikai válasz és klinikai remisszió alapján meghatározva a Crohn-betegeknél, vagy a részleges Mayo-pontszám alapján meghatározva a colitis ulcerosás betegeknél) és a biztonságossági profilra.

### Fertőzések

Infliximabbal kezelt betegeken tuberkulózis, bakteriális fertőzés, a szepszist és a tüdőgyulladást is beleértve, invazív gomba, vírus és más opportunist fertőzések kialakulását észlelték. Ezek közül a fertőzések közül némelyik halálos kimenetelű volt; a leggyakrabban jelentett opportunist fertőzések, 5% feletti halálozási aránnyal, a pneumocystosis, a candidiasis, a listeriosis és az aspergillosis (lásd 4.4 pont) voltak.

Klinikai vizsgálatokban az infliximabbal kezelt betegek 36%-át kezelték fertőzések miatt, a placebóval kezelt betegek 25%-ával szemben.

A rheumatoid arthritis klinikai vizsgálataiban során a súlyos fertőzések gyakorisága, beleértve a tüdőgyulladást is, magasabb volt az infliximab plusz metotrexát-kezelésben részesülő betegeknél, különösen a 6 mg/kg vagy e feletti adagoknál, mint a csak metotrexátot kapóknál (lásd 4.4 pont).

A forgalomba hozatalt követő spontán mellékhatás-bejelentésekben a fertőzések voltak a leggyakrabban előforduló súlyos mellékhatások. Néhány esetben a fertőzéses megbetegedés kimenetele halálos volt. A bejelentett halálesetek közel 50%-a a fertőzéssel volt összefüggésben. Beszámoltak – esetenként halálos kimenetelű - tuberkulózisokról, beleértve a miliaris és az extrapulmonalis tuberkulózist is (lásd 4.4 pont).

### Malignomák és lymphoproliferatív betegségek

Az infliximabbal folytatott klinikai vizsgálatokban, melyek során 5780 beteget kezeltek, az összességében 5494 beteg-évnél megfelelő időszak alatt 5 esetben fordult elő lymphoma, és 26, lymphomától eltérő malignomát észleltek, szemben a 941 beteg-évnél megfelelő 1600 fős placebo csoport 1, lymphomától eltérő malignomájával (lymphoma nem fordult elő).

Az infliximabbal folytatott klinikai vizsgálatok, hosszú távú biztonsági, legfeljebb 5 éves követési periódusai során, melyek 6234 beteg-évnél felelnek meg (3210 beteg), 5 esetben jelentettek lymphomát és 38 esetben lymphomától eltérő malignomát.

Malignomás esetekről, a lymphomákat is beleértve, a forgalomba hozatalt követően is beszámoltak (lásd 4.4 pont).

Egy tájékoztató jellegű klinikai vizsgálatban, melyet közepesen súlyos-súlyos COPD-ben szenvedő, aktuálisan vagy korábban dohányzó betegen végeztek, 157 felnőtt beteget kezeltek az infliximab hasonló dózisaival, mint amit rheumatoid arthritisben és Crohn-betegségben alkalmaznak. Közülük 9 betegnél alakult ki malignus betegség, köztük 1 lymphoma. A követési idő mediánja 0,8 év volt (5,7%-os előfordulási gyakoriság [95% os CI 2,65% - 10,6%]). A 77 kontrollbeteg közül egy esetben jelentettek malignus betegséget (követési idő mediánja 0,8 év; előfordulási gyakoriság 1,3% [95% os CI 0,03%-7,0%]). A malignus betegségek többségükben a tüdőben vagy a fej-nyak régióban alakultak ki.

Egy populációs, retrospektív kohorszvizsgálat az infliximabbal kezelt rheumatoid arthritises nők körében a méhnyakrák megnövekedett incidenciáját mutatta ki a biológiai kezelésben nem részesült betegekhez vagy az átlagpopulációhoz képest, beleértve a 60 év felettieket is (lásd 4.4 pont).

Ezenkívül, a forgalomba hozatalt követően hepatosplenikus T-sejtes lymphomás eseteket jelentettek, infliximab-kezelésben részesült betegeknél, akiknek túlnyomó többsége Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedett, és akiknek többsége serdülő vagy fiatal felnőtt férfi volt (lásd 4.4 pont).

### Szívelégtelenség

Egy II. fázisú klinikai vizsgálatban, melynek célja az infliximab hatásának vizsgálata volt pangásos szívelégtelenségben (CHF), azt találták, hogy nagyobb volt a szívelégtelenség rosszabbodása miatt bekövetkező mortalitás gyakorisága az infliximab-kezelésben részesülőknél, különösen a magasabb, 10 mg/ttkg-os dózis (vagyis a jóváhagyott legmagasabb dózis kétszerese) mellett.

A vizsgálatban 150 NYHA III-IV osztályba tartozó CHF beteg (bal kamrai ejekciós frakció  $\leq$  35%) kapott 3 alkalommal 5 mg/ttkg, vagy 10 mg/ttkg dózisban infliximab- vagy placebo-infúziót 6 hét alatt. A 38. vizsgálati hétig 101 infliximab-kezelésben részesült betegből 9 esetben (ketten 5 mg/ttkg-os és heten 10 mg/ttkg-os dózisban kapták a kezelést) következett be halál, míg a 49 placebo-kezelt betegből egy haláleset fordult elő.

A forgalomba hozatalt követően infliximabbal kezelt betegek esetében beszámoltak szívelégtelenség rosszabbodásáról beazonosítható kiváltó tényező mellett vagy a nélkül. A forgalomba hozatalt követően beszámoltak szívelégtelenség kialakulásáról is, köztük olyan szívelégtelenségben szenvedő betegekről, akiknek korábban nem volt ismert szív- és érrendszeri betegsége. Ezen betegek közül néhányan 50 évesnél fiatalabbak voltak.

### Hepatobiliáris történések

Klinikai vizsgálatokban infliximab-kezelésben részesülő betegeknél enyhe és közepes fokú GPT (ALAT) és GOT (ASAT) emelkedést figyeltek meg anélkül, hogy ez súlyos májkárosodásba torkollt volna. A normálérték felső határának 5-szörösét elérő vagy azt meghaladó GPT (ALAT)-emelkedést figyeltek meg (lásd 2. táblázat). Az infliximab-terápiában részesülőknél, akár monoterápiában kapták a betegek az infliximabot, akár más immunszuppresszív anyagokkal kombinálva, nagyobb arányban figyelték meg az aminoszulfhidráz szintek emelkedését (a GPT [ALAT]-emelkedés gyakoribb volt, mint a GOT [ASAT]-emelkedés), mint a kontrollcsoportban. Az aminoszulfhidráz szintek emelkedésének legtöbbje átmenti jellegű volt; azonban néhány betegnél ez az emelkedés hosszabb ideig fennállt. Általánosságban elmondható, hogy azok a betegek, akiknél a kialakuló GPT (ALAT) és GOT (ASAT)-emelkedés nem járt tünetekkel, az eltérés csökkent, illetve megszűnt az infliximab-kezelés folytatása mellett, vagy a kezelés leállításával, avagy a kísérő terápia módosításával. A forgalomba hozatal utáni megfigyelésekben infliximab-kezelésben részesülő betegeknél beszámoltak sárgaságról és hepatitisről, mely közül néhány eset autoimmun jellegzetességeket mutatott (lásd 4.4 pont).

### 2. táblázat

#### Klinikai vizsgálatokban emelkedett GPT (ALAT)-aktivitást mutató betegek aránya az intravénás infliximab használat során

Indikáció	Betegek száma <sup>3</sup>		Utánkövetési idő középértéke (hét) <sup>4</sup>		≥ 3 x normálérték felső határa		≥ 5 x normálérték felső határa	
	placebo	infiximab	placebo	infiximab	placebo	infiximab	placebo	infiximab
Rheumatoid arthritis <sup>1</sup>	375	1087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Crohn-betegség <sup>2</sup>	324	1034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Colitis ulcerosa	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Spondylitis ankylopoetica	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Arthritis psoriatica	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Plakk psoriasis	281	1175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

- 1 A placebo-csoport betegei metotrexát-kezelésben, míg az infliximab-csoport betegei infliximab- és metotrexát-kezelésben részesültek.
- 2 A placebo-csoport betegei az ACCENT I-ben és az ACCENT II-ben - a két III. fázisú, Crohn-betegségben folytatott vizsgálatban – 5 mg/ttkg kezdő infliximab adagot kaptak a vizsgálat kezdetén, és placebót a fenntartó kezelés során. A placebo fenntartó csoportba randomizált, majd később az infliximab csoportba átsorolt betegeket a GPT( ALAT)-vizsgálat szempontjából az infliximab csoportban vették figyelembe. A Crohn betegségben-folytatott IIIb fázisú vizsgálatban (SONIC) a placebo-karba sorolt betegek aktív kontrollként 2,5 mg/ttkg/nap AZA-t kaptak a placebo infliximab infúzió mellett.
- 3 Azoknak a betegeknek a száma, akiknél értékelték a GPT (ALAT)-szintet
- 4 A medián utánkövetési idő a kezelt betegek adatain alapul.

## Antinukleáris antitestek (ANA)/Kétszálú DNS (dsDNS) elleni antitestek

Klinikai vizsgálatokban infliximabbal kezelt, a kiinduláskor ANA-negatív betegek körülbelül fele vált ANA-pozitívvá a vizsgálat során, szemben a placebo-kezelésben részesült betegek egyötödével. Infliximabbal kezelt beteg közül körülbelül 17% esetében észleltek újonnan kialakult dsDNS elleni antitestet, míg a placebóval kezelt beteg közül ez 0% volt.

Az utolsó értékeléskor az infliximabbal kezelt betegek 57%-a pozitív maradt a dsDNS elleni antitestre. Lupus és lupusszerű tünetegyüttessel kapcsolatos bejelentések azonban továbbra sem gyakoriak (lásd 4.4 pont).

## Egyéb különleges betegcsoportok

### *Idősek*

A rheumatoid arthritisben végzett klinikai vizsgálatokban a súlyos fertőzések gyakorisága nagyobb volt a 65 éves vagy annál idősebb, infliximab- és metotrexát-kezelésben részesülő betegek (11,3%), mint a 65 évesnél fiatalabb betegek esetén (4,6%). A metotrexát monoterápiában részesülő, 65 éves vagy annál idősebb betegeknél a súlyos fertőzések gyakorisága 5,2%, míg a 65 évesnél fiatalabbaknál ez 2,7% volt (lásd 4.4 pont).

## Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Az egyszeri intravénás adagok 20 mg/ttkg mennyiségig nem váltottak ki toxikus hatásokat, és a Remsima subcutan készítmény dózisainak ismételt adása legfeljebb 240 mg-ig toxikus hatásokat nem eredményezett. Nincs specifikus kezelés a Remsima túlادagolására. Túlادagolás esetén a beteg tüneti kezelésben, és szükség esetén intézményi ellátásban kell részesíteni.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, tumor nekrozis faktor alfa (TNF<sub>α</sub>) gátló anyagok, ATC kód: L04AB02

A Remsima hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján <http://www.ema.europa.eu> érhető el.

### Hatásmechanizmus

Az infliximab humán-murin eredetű, kiméra-szerkezetű monoklonális antitest, mely nagy affinitással kötődik a TNF<sub>α</sub>-nak mind az oldható, mind a transzmembrán formájához, de nem kötődik a limfotoxin-alfához (TNF<sub>β</sub>).

### Farmakodinámiás hatások

A legkülönbözőbb *in vitro* bioassay-kben tapasztaltak szerint az infliximab meggátolja a TNF<sub>α</sub> funkcionális aktivitását. Transzgenetikus egerekben, ahol a humán TNF<sub>α</sub> folyamatos expressziója következtében polyarthritis alakul ki, az infliximab meggátolta a betegség megjelenését, a kifejlődött

betegségben pedig az ízületi kopások regenerációját tette lehetővé. *In vivo*, az infliximab gyorsan stabil komplexeket képez a humán TNF $\alpha$ -val, amely folyamat így a TNF $\alpha$  bioaktivitásának csökkenését eredményezi.

Rheumatoid arthritises betegek ízületeiben emelkedett TNF $\alpha$  koncentrációt találtak, mely korrelál a betegség fokozott aktivitásával. Rheumatoid arthritisben az infliximabbal történő kezelés csökkentette a gyulladós sejtek beszűrődését az ízület gyulladt területére, továbbá a celluláris adhéziót, a kemotaxist és a szöveti degradációt befolyásoló molekulák expresszióját. Infliximab-kezelés után a betegeknek az alapértékhez viszonyítva csökkent szérumszintű interleukin 6 (IL-6) és C-reaktív protein szintet és a csökkent hemoglobinszintű rheumatoid arthritises betegeknek emelkedett hemoglobinszintet figyeltek meg. A kezeletlen betegek sejtjeivel összehasonlítva, a perifériás vérben a lymphocyták nem mutattak további szignifikáns mennyiségi és proliferációs képességbeli csökkenést az *in vitro* alkalmazott mitotikus ingerekre. Psoriasisos betegeknek az infliximab-kezelés csökkentette az epidermalis gyulladást, és normalizálta a keratinocyták differenciálódását a psoriasisos plakkokban. Arthritis psoriaticában a rövid távú infliximab-kezelés csökkentette a T-sejtek és a vérérdények számát a synoviumban és a psoriasisos bőrben.

Az infliximab-kezelés előtt és az után 4 héttel vett vastagbél-biopszia szövettani értékelése a detektálható TNF $\alpha$  jelentős csökkenését mutatta. A Crohn-betegek infliximab-kezelésének köszönhetően a C-reaktív protein gyulladós marker rendszerint magas szérumszintje is jelentősen csökkent. Az infliximabbal kezelt betegek perifériás összfehérvérsejtszáma minimális mértékben változott, jóllehet a lymphocyta-, monocyta- és neutrofilszám a normál tartományhoz közelített. Az infliximab-kezelésben részesülő betegek perifériás vérenek mononukleáris sejtjei (PBMC) az ingerekre nem mutattak csökkent proliferatív válaszadási képességet a kezeletlen betegekkel összehasonlítva, és nem figyeltek meg jelentős változást a stimulált PBMC citokintermelésében sem. A bélnyálkahártya lamina propria rétegéből biopsziával vett mononukleáris sejtek elemzése azt mutatta, hogy az infliximab-kezelés a TNF $\alpha$  és a  $\gamma$ -interferon expressziójára képes sejtek számát csökkentette. További szövettani vizsgálatok alapján bebizonyosodott, hogy az infliximab-kezelés csökkenti a gyulladós sejtek infiltrációját a bél érintett területeire és csökkenti e helyeken a gyulladós markerek jelenlétét. A bélnyálkahártya endoszkópos vizsgálatai kimutatták a mucosa regenerációját infliximabbal kezelt betegeknek.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

#### Felnőttkori rheumatoid arthritis

##### *Intravénás készítmény*

Az infliximab intravénás készítmény hatékonyságát két multicentrikus, randomizált, kettős vak, kulcsfontosságú klinikai vizsgálatban mérték fel: ATTRACT és ASPIRE. Mindkét vizsgálatban megengedett volt állandó dózisu folsav, orális kortikoszteroid ( $\leq 10$  mg/nap) és/vagy nem szteroid gyulladáscsökkentő (non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID) egyidejű adása.

Az elsődleges végpont a tünetek és panaszok csökkenése volt, melyet az ACR kritériumai alapján értékelték (ACR20 az ATTRACT esetében, meghatározó ACR-N az ASPIRE esetében), valamint a strukturális ízületi károsodás megelőzése és a fizikális funkciók javulása. A tünetek és panaszok csökkenését jelentette, ha a fájdalmas és duzzadt ízületek száma legalább 20%-kal kevesebb lett (ACR20) és javulás mutatkozott a következő 5 kategória közül 3 esetében: (1) a vizsgáló általános megítélése, (2) a beteg általános megítélése, (3) funkcióképesség/korlátozottság mértéke, (4) vizuális analóg fájdalomskála, (5) vörösvérsejt-süllyedés vagy C-reaktív protein érték. Az ACR-N ugyanazokat a kategóriákat használja, mint az ACR20, számításakor a duzzadt ízületi számban, fájdalmas ízületi számban bekövetkezett legkisebb százalékos javulást és a fennmaradó 5 összetevő középértékét veszik figyelembe. A kezek és lábakon a strukturális ízületi károsodást (erózió, ízületi rés szűkülete) a van der Heijde-módosított Sharp pontszám (0-440) alkalmazásával, a kiindulási értékhez viszonyított változás alapján határozták meg. A betegek fizikális funkcióit jellemző pontszám

kiindulási értékének időbeli, átlagos változását egy egészségfelmérő kérdőív (Health Assessment Questionnaire; HAQ: 0-3 skála) alapján határozták meg.

Az ATTRACT vizsgálat a kezelésre adott választ értékelte a 30., 54. és 102. héten egy placebokontrollos vizsgálatban, melyben 428, metotrexát-kezelés ellenére aktív rheumatoid arthritisben szenvedő beteg vett részt. A betegek körülbelül 50%-a a III. funkcionális osztályba tartozott. A betegek placebót vagy 3 mg/ttkg, illetve 10 mg/ttkg infliximabot kaptak a 0., 2. és 6. héten, majd ezt követően 4 vagy 8 hetenként. A vizsgálatba való beválasztás előtti 6 hónapban minden beteg stabil dózisban kapta a metotrexátot (közéérték 15 mg/hét), és a vizsgálat végéig ezt a stabil dózist kellett tovább kapniuk.

Az 54. hét eredményeit (ACR20, van der Heijde-módosított Sharp összpontszám és HAQ) a 3. táblázat mutatja. A 30. és 54. héten az összes, infliximabbal kezelt csoportban nagyobb mértékű volt a klinikai válasz (ACR50 és ACR70), összehasonlítva a csak metotrexáttal kezelt csoporttal.

Az 54. héten a strukturális ízületi károsodás (erózió, ízületi rés szűkülete) progressziójának csökkenését figyelték meg az összes, infliximabbal kezelt csoportban (3. táblázat).

Az 54. héten megfigyelt hatások a 102. hétig fennmaradtak. Az abbamaradt kezeléseket miatt nem lehet meghatározni az infliximabbal, illetve a csak metotrexáttal kezelt csoportok közötti hatás különbségének nagyságát.

**3. táblázat**  
**ACR20-ra, strukturális ízületi károsodásra és fizikális funkciókra kifejtett hatás az 54. héten, ATTRACT**

	Kontroll <sup>a</sup>	infliximab <sup>b</sup>				Összes infliximab <sup>b</sup>
		3 mg/ttkg 8 hetente	3 mg/ttkg 4 hetente	10 mg/ttkg 8 hetente	10 mg/ttkg 4 hetente	
ACR20-as választ adó beteg/értékelt beteg (%)	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Összpontszám <sup>d</sup> (van der Heijde-módosított Sharp pontszám)						
Változás a kiinduláshoz képest (átlag ± SD <sup>c</sup> )	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Közéérték (Interkvartilis tartomány)	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)
Progressziómentes beteg/értékelt beteg (%) <sup>c</sup>	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
HAQ időbeli változása a kiinduláshoz képest <sup>e</sup> (értékelt beteg)	87	86	85	87	81	339
Átlag ± SD <sup>c</sup>	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 kontroll = Minden betegnek aktív rheumatoid arthritis volt a vizsgálatba való beválasztás előtti 6 hónapos stabil dózisú metotrexát-kezelés ellenére, és a vizsgálat végéig ezt a stabil dózist kellett tovább kapniuk. Megengedett volt állandó dózisú ( $\leq 10$  mg/nap) orális kortikoszteroid és/vagy NSAID egyidejű adása, továbbá a betegek folsavpótlásban részesültek.

b minden infliximab-kezelést metotrexát- és folsavkombinációban adtak, néhányat kortikoszteroid és/vagy NSAID mellett

c  $p < 0,001$  minden infliximabbal kezelt csoport esetében, a kontrollhoz képest

d a nagyobb érték súlyosabb ízületi károsodást jelent.

e HAQ = egészségfelmérő kérdőív (Health Assessment Questionnaire): nagyobb érték kisebb mértékű korlátozottságot jelent.



Az ASPIRE vizsgálat a kezelésre adott választ értékelte az 54. héten 1004 metotrexáttal korábban nem kezelt, korai (betegség fennállásának ideje  $\leq 3$  év, középérték 0,6 év) aktív rheumatoid arthritisben szenvedő (duzzadt és fájdalmas ízületi szám középértéke rendre 19 és 31) betegben. Minden beteg kapott metotrexátot (optimalizáltan 20 mg/hét dózisban a 8. hétre) és vagy placebót, vagy 3 mg/ttkg, illetve 6 mg/ttkg dózisban infliximabot a 0., 2. és 6. héten, majd ezt követően minden 8. héten. Az 54. heti eredményeket a 4. táblázat mutatja.

Az 54 hetes kezelést követően az infliximab mindkét dózisa metotrexáttal kombinálva statisztikailag szignifikánsan nagyobb javulást eredményezett a tünetekben az önmagában alkalmazott metotrexáthoz képest, amit az ACR20, 50 és 70 választ elérő betegek százalékos arányával határoztak meg.

Az ASPIRE-ben a betegek több mint 90%-ának volt legalább 2 értékelhető röntgenfelvétele. A strukturális károsodás progressziójának lassulása volt tapasztalható a 30. és az 54. héten az infliximab + metotrexát csoportban, összehasonlítva a csak metotrexáttal kezelt csoporttal.

**4. táblázat**  
**ACRn-re, strukturális ízületi károsodásra és fizikális funkciókra kifejtett hatás az 54. héten, ASPIRE**

	Placebo + MTX	Infliximab + MTX		
		3 mg/ttkg	6 mg/ttkg	Összevont
Randomizált betegek	282	359	363	722
Százalékos ACR-javulás				
Átlag $\pm$ SD <sup>a</sup>	24,8 $\pm$ 59,7	37,3 $\pm$ 52,8	42,0 $\pm$ 47,3	39,6 $\pm$ 50,1
Változás a kiinduláshoz képest a van der Heijde-módosított Sharp összpontszámában <sup>b</sup>				
Átlag $\pm$ SD <sup>a</sup>	3,70 $\pm$ 9,61	0,42 $\pm$ 5,82	0,51 $\pm$ 5,55	0,46 $\pm$ 5,68
Középérték	0,43	0,00	0,00	0,00
A 30-tól az 54. hétig időben átlagolt HAQ-javulás a kiinduláshoz képest <sup>c</sup>				
Átlag $\pm$ SD <sup>d</sup>	0,68 $\pm$ 0,63	0,80 $\pm$ 0,65	0,88 $\pm$ 0,65	0,84 $\pm$ 0,65

a  $p < 0,001$  minden infliximab-kezelési csoportra a kontrollal összehasonlítva.

b a nagyobb érték súlyosabb ízületi károsodást jelent.

c HAQ = egészségfelmérő kérdőív (Health Assessment Questionnaire): nagyobb érték kisebb mértékű korlátozottságot jelent.

d  $p = 0,030$  és  $< 0,001$  rendre a 3 mg/ttkg és a 6 mg/ttkg kezelési csoportokra a placebo + MTX-tal összehasonlítva.

A rheumatoid arthritisben alkalmazott dózisztitrálást alátámasztó adatok az ATTRACT-, az ASPIRE- és a START vizsgálatból származnak. A START egy randomizált, multicentrikus, kettős vak, 3-karú, párhuzamos csoportú biztonságossági vizsgálat volt. Az egyik vizsgálati kar (2. csoport,  $n = 329$ ) nem kielégítően reagáló betegeinél megengedték a dózis titrálását 1,5 mg/ttkg-onkénti emeléssel, 3 mg/ttkg-tól 9 mg/ttkg-ig. A betegek többségénél (67%) nem volt szükség a dózis titrálására. A dózisztitrálást igénylő betegek 80%-ánál klinikai választ tapasztaltak, s ezek többsége (64%) mindössze egyetlen 1,5 mg/ttkg-os dózismódosítást igényelt.

#### *Subcutan készítmény*

A subcutan infliximab hatásosságát reumatoid arthritiszes betegeknél egy randomizált, párhuzamos csoportos, pivotál I/III. fázisú, két részből álló vizsgálatban értékelték. Az 1. részben a subcutan infliximab optimális dózist határozták meg, a 2. részben a subcutan infliximab „non-inferioritásának” igazolására hasonlították össze az intravénás infliximab kezeléssel kettős vak elrendezésben.

A vizsgálat 2. részében a 357 beválasztott betegből, akik 2 dózis 3 mg/ttkg-os Remsima-t kaptak intravénásan a 0. és a 2. héten, 167 beteget randomizáltak a 120 mg-os Remsima-t a 6. héten, majd az 54. hétig kéthetente subcutan formában kapó csoportba, míg 176 beteget randomizáltak a 3 mg/ttkg-os Remsima-t a 6., a 14 és a 22. héten intravénásan kapók csoportjába, akik ezt követően a 120 mg-os Remsima-t subcutan formában a 30. héten és az 54. hétig kéthetente egyszer kapták. Metotrexátot egyidejűleg kaptak a betegek.

A vizsgálat elsődleges végpontja a kezelések közti különbség a DAS28-ban (CRP) a kiinduláshoz képest a 22. héten. A kezelések közti becsült különbség 0,27 volt egy kétoldalas 95%-os konfidencia-intervallum (KI) 0,02-es (95% KI: 0,02, 0,52) alsó határértékénél, ami nagyobb volt, mint az előre meghatározott „non-inferioritási” határérték, -0,6, ami a Remsima subcutan készítmény „non-inferioritását” jelzi a Remsima intravénás alkalmazásával szemben.

Egyéb hatásossági végpontok elemzése bemutatta, hogy a Remsima subcutan készítmény hatásossági profilja a Remsima intravénás készítménnyel szemben RA-s betegek esetében általánosságban hasonló volt a betegségaktivitás tekintetében, amelyet a DAS28-cal (CRP és ESR) és az ACR-válasszal értékelték az 54. hétig. A DAS28 (CRP és ESR) átlagértékei fokozatosan csökkentek a kiindulási ponttól kezdve minden pontnál egészen az 54. hétig minden kezelési karban (lásd az 5. és 6. táblázatot).

**5. táblázat**  
**A DAS28 (CRP és ESR) átlagos (SD) aktuális értékei**

Vizit	DAS28 (CRP)		DAS28 (ESR)	
	Remsima iv. 3 mg/ttkg <sup>b</sup> (N=174)	Remsima sc. 120 mg (N=165)	Remsima iv. 3 mg/ttkg <sup>b</sup> (N=174)	Remsima sc. 120 mg (N=165)
<b>Kiindulás</b>	5,9 (0,8)	6,0 (0,8)	6,6 (0,8)	6,7 (0,8)
<b>6. hét</b>	4,1 (1,2)	4,0 (1,2)	4,8 (1,3)	4,6 (1,2)
<b>22. hét</b>	3,5 (1,2) <sup>a</sup>	3,3 (1,1) <sup>a</sup>	4,1 (1,3)	4,0 (1,1)
<b>54. hét</b>	2,9 (1,2) <sup>b</sup>	2,8 (1,1)	3,4 (1,3) <sup>b</sup>	3,4 (1,2)

a Kétoldalas 95% KI a DAS28 (CRP) átlagának változása a 22. héten, amely jóval az előre meghatározott „non-inferioritási” határ, a -0.6 felett volt

b Remsima iv. készítményről a Remsima sc. készítményre történő váltás a 30. héten

**6. táblázat**  
**Az ACR kritériuma szerint a klinikai választ elérő betegek aránya**

Vizit	ACR20		ACR50		ACR70	
	Remsima iv. 3 mg/ttkg <sup>a</sup> (N=174)	Remsima sc. 120 mg (N=165)	Remsima iv. 3 mg/ttkg <sup>a</sup> (N=174)	Remsima sc. 120 mg (N=165)	Remsima iv. 3 mg/ttkg <sup>a</sup> (N=174)	Remsima sc. 120 mg (N=165)
<b>6. hét</b>	103 (59,2%)	107 (64,8%)	45 (25,9%)	47 (28,5%)	18 (10,3%)	19 (11,5%)
<b>22. hét</b>	137 (78,7%)	139 (84,2%)	90 (51,7%)	85 (51,5%)	49 (28,2%)	46 (27,9%)
<b>54. hét</b>	125 (71,8%) <sup>a</sup>	132 (80,0%)	101 (58,0%) <sup>a</sup>	108 (65,5%)	68 (39,1%) <sup>a</sup>	77 (46,7%)

a Remsima iv. készítményről a Remsima sc. készítményre történő váltás a 30. héten

Rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél nem voltak olyan klinikai vizsgálatok a Remsima 120 mg-os subcutan adagolású vizsgálatban, amelyben nem alkalmaztak intravénás telítő infliximab dózist. Azonban populációs farmakokinetikai és farmakokinetikai/farmakodinámiás modellezés és szimuláció alapján összemérhető infliximab-expozíció (AUC 8 héten át) és hatásosság (DAS28 és ACR20 válasz) jósolható a 6. héttől kezdődően az olyan rheumatoid arthritises betegeknél, akiket 120 mg Remsima-val kezelnek intravénás telítő infliximab dózis alkalmazása nélkül, azokhoz képest, akik intravénásan 3 mg/ttkg Remsima-t kaptak a 0., 2. és 6. héten, majd azt követően 8 hetente.

### Felnőttkori Crohn-betegség

#### *Intravénás készítmény*

*Indukciós kezelés közepes, illetve súlyos fokú, aktív Crohn-betegségben*

Az egyszeri adagolású infliximab intravénás készítménnyel végzett -kezelés hatásosságát aktív Crohn-betegek (Crohn-betegség Aktivitási Index (CDAI)  $\geq 220$ ;  $\leq 400$ ) esetén értékelték egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos dózis-hatás vizsgálatban, melyet 108 betegen végeztek. A 108 beteg közül 27-et kezeltek az infliximab ajánlott, 5 mg/ttkg-os adagjával. Előzetesen egyik beteg sem reagált megfelelően a korábban alkalmazott hagyományos kezelésre. A stabil dózissal egyidejűleg alkalmazott hagyományos kezelés megengedett volt, melyet a betegek 92%-a továbbra is kapott.

Az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akik klinikai választ tapasztaltak, ami definíció szerint az alapállapothoz képest CDAI  $\geq 70$  pontos javulás a 4. heti értékelés során úgy, hogy közben a Crohn-betegség miatt nem emelték az egyéb gyógyszerek adagját, illetve nem végeztek sebészeti beavatkozást. A 4. héten választ mutató betegek állapotát tovább figyelték a 12. hétig. A másodlagos végpontok közé tartozott a 4. héten klinikai remisszióban levő (CDAI  $< 150$ ), illetve az idő függvényében klinikai választ mutató betegek aránya.

Az egyszeri, 5 mg/ttkg-os adag beadását követően a 4. héten 22/27 (81%) infliximabbal kezelt beteg ért el klinikai választ, míg ez 4/25 (16%) placebóval kezelt betegnél következett be ( $p < 0,001$ ). Szintén a 4. héten, 13/27 (48%) infliximabbal kezelt betegnél volt tapasztalható klinikai remisszió (CDAI  $< 150$ ), míg ez 1/25 (4%) placebóval kezelt betegnél következett be. Választ már két héten belül megfigyeltek, a maximális hatás pedig a 4. héten volt tapasztalható. A 12. heti, utolsó értékeléskor 13/27 (48%) infliximabbal kezelt beteg továbbra is adott klinikai választ.

*Fenntartó kezelés közepes, illetve súlyos fokú, aktív Crohn-betegségben szenvedő felnőtteknél*

Az ismételt intravénás infliximab infúziók hatásosságát egy 1 éves vizsgálatban tanulmányozták (ACCENT I).

Összesen 573, közepesen súlyos/súlyos, aktív Crohn-betegségben szenvedő beteg (CDAI  $\geq 220 \leq 400$ ) kapott egyszeri 5 mg/ttkg infúziót a 0. héten. A beválasztott 580 beteg közül 178 (30,7%) besorolása súlyos volt (CDAI pontszám  $> 300$  és kiegészítő kortikoszteroid és/vagy immunszuppresszív-kezelés), amely megfelel a javallatoknál megadott populációnál leírtaknak (lásd 4.1 pont). A 2. héten értékelték a betegek klinikai választát és a három kezelési csoport - fenntartó placebo-kezelés, 5 mg/ttkg fenntartó kezelés és 10 mg/ttkg fenntartó kezelés - egyikébe sorolták őket, véletlenszerűen. Minhárom csoport ismételt infúziókat kapott a 2., 6. héten, majd minden 8. héten.

Az 573, véletlenszerűen besorolt beteg közül 335 (58%) mutatott választ a 2. héten. Ezeket a betegeket 2. héten reagálóknak nevezték el, és belevették őket az elsődleges kiértékelésbe (lásd 7. táblázat). A 2. héten választ nem mutató betegek közül 32% (26/81) a fenntartó placebo-kezelési csoportban és 42% (68/163) az infliximab csoportban a 6. hétre klinikai választ mutatott. Ezután már nem volt különbség a csoportok között a késői választ mutatók számában.

Az elsődleges társvégpontok voltak még: a klinikai remisszióban lévő betegek aránya (CDAI  $< 150$ ) a 30. héten, valamint a válasz megszűnéséig eltelt idő az 54. hétig vizsgálva. A kortikoszteroidok fokozatos leépítése a 6. hét után megengedett volt.

7. táblázat

**A válaszadás és a remisszió arányára gyakorolt hatások; az ACCENT I-ből származó adatok (2. héten reagálók)**

	ACCENT I (2. héten reagálók) betegek %-ban		
	Placebo fenntartó (n=110)	Infliximab fenntartó 5 mg/kg (n=113) (p-érték)	Infliximab fenntartó 10 mg/kg (n=112) (p-érték)
A válasz megszűnéséig eltelt idő közéértéke az 54. hétig vizsgálva <b>30. hét</b>	19 hét	38 hét (0,002)	> 54 hét (< 0,001)
Klinikai válasz <sup>a</sup>	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Klinikai remisszió	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Szteroidmentes remisszió	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
<b>54. hét</b>			
Klinikai válasz <sup>a</sup>	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Klinikai remisszió	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Tartós szteroidmentes remisszió <sup>b</sup>	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

a CDAI csökkenés  $\geq 25\%$  és  $\geq 70$  pont.

b CDAI < 150 mind a 30., mind a 54. héten, és szteroid-kezelés mentesség az 54. hetet megelőző 3 hónap során azoknál a betegeknél, akik kiinduláskor kortikoszteroidot kaptak.

Azoknak a betegeknél, akik a kezelésre reagáltak ugyan, de ezután a kedvező klinikai hatás megszűnt, a 14. héttől elkezdve megengedték, hogy áttérjenek az eredeti randomizáció szerinti csoportjuk adagjánál 5 mg/ttkg-mal magasabb infliximab adagra. A klinikai hatást 5 mg/ttkg fenntartókezelés mellett elvesztő betegek 89%-a (50/56) a 14. hét után reagált a 10 mg/ttkg-mal végzett kezelésre.

Az életminőségi mutatókban javulás, a betegséggel összefüggő hospitalizációban, valamint a kortikoszteroid alkalmazásban pedig csökkenés mutatkozott a 30. és 54. hétnél a fenntartó infliximab-kezelési csoportokban, összehasonlítva a fenntartó placebo-csoporttal.

Az infliximabot AZA-val vagy anélkül, egy olyan randomizált, kettős vak, aktív komparátoros vizsgálatban (SONIC) értékelték, amelyben 508 közepes, illetve súlyos fokú, aktív Crohn-betegségben (CDAI  $\geq 220 \leq 450$ ) szenvedő beteg vett részt. A bevont betegek azelőtt nem részesültek sem biológiai sem immunszuppresszáns kezelésben, és betegségük medián időtartama 2,3 év volt. A vizsgálatba való belépéskor a betegek 27,4%-a szisztémás kortikoszteroidokat, 14,2%-a budeszolidot és 54,3%-a 5-ASA készítményeket kapott. A betegek randomizálás után vagy AZA vagy infliximab monoterápiát vagy infliximab és AZA kombinációs kezelést kaptak. Infliximabot a 0., 2., 6. héten, majd 8 hetente adták 5 mg/kg-os dózisban. Az AZA-t 2,5 mg/kg-os dózisban, naponta adták.

A vizsgálat elsődleges végpontja a 26. heti kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió volt, definíciója szerint azok a klinikai remisszióban lévő betegek (CDAI < 150), akik legalább 3 hete nem szedtek orális szisztémás kortikoszteroidokat (prednizon vagy azzal egyenértékű), vagy napi 6 mg budeszolidnál nagyobb adagot. Az eredményeket lásd a 8. táblázatban. Az AZA monoterápiás csoporthoz (16,5%) képest az infliximab monoterápiás csoportban (30,1%,  $p = 0,023$ ) valamint az infliximabot AZA-val kombinációban kapó csoportban (43,9%,  $p < 0,001$ ) szignifikánsan nagyobb volt a nyálkahártya gyógyulást mutató betegek aránya a 26. héten.

### 8. táblázat

#### A 26. héten kortikoszteroid-mentes klinikai remissziót elérő betegek százalékos aránya, SONIC

	AZA monoterápia	Infliximab monoterápia	Infliximab + AZA kombinációs terápia
<b>26. hét</b>			
Az összes randomizált beteg	30,0% (51/170)	44,4% (75/169) (p = 0,006)*	56,8% (96/169) (p < 0,001)*

\* A p-értékek az egyes infliximab-csoportoknak az AZA monoterápiás csoporttal való összehasonlítását képviselik.

Hasonló tendenciát figyeltek meg a kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió elérésében az 50. héten. Ezenkívül, az infliximab esetében IBDQ alapján mért életminőség javulást is megfigyeltek.

#### *Indukciós kezelés fisztulaképződéssel járó, aktív Crohn-betegségben*

Olyan, fisztulaképződéssel járó Crohn-betegségben szenvedő 94 betegben, akiknek a fisztulája már legalább 3 hónapja kialakult, szintén végeztek a hatékonyságot értékelő, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatot. Ezek közül 31 beteget kezeltek 5 mg/ttkg infliximabmal intravénás készítménnyel. A betegek megközelítően 93%-a kapott előzőleg antibiotikus vagy immunszuppresszív terápiát.

A stabil dózisban egyidejűleg alkalmazott hagyományos kezelés megengedett volt, melyek közül legalább egyféle terápiát a betegek 83%-a továbbra is kapott. A betegek placebót vagy infliximabot kaptak három alkalommal, a 0., 2. és 6. héten. A betegek állapotát 26 hétig figyelték meg. A vizsgálat elsődleges végpontja azon betegek aránya volt, akiknél klinikai választ tapasztaltak, ami definíció szerint legalább két, egymást (4 hét különbséggel) követő felülvizsgálat során az alapállapothoz képest  $\geq 50\%$ -os csökkenést jelent azon váladékozó fisztulák számában, amelyek enyhe nyomásra ürülnek, és közben nem növelték a Crohn-betegség egyéb gyógyszereinek alkalmazását, továbbá sebészeti beavatkozást sem végeztek a betegség miatt.

Az 5 mg/ttkg infliximab-kezelésben részesülő betegek 68%-a (21/31) ért el klinikai választ a placebóval kezelt betegek 26%-ával (8/31) szemben (p = 0,002). Az infliximabmal kezelt csoportban a válasz megjelenési idejének medián értéke 2 hét volt. A válasz időtartamának medián értéke 12 hét volt. Ezenkívül, az infliximabmal kezelt betegek 55%-ánál zárult be az összes fisztula, szemben a placebóval kezelt betegek 13%-ával (p = 0,001).

#### *Fenntartó kezelés fisztulaképződéssel járó, aktív Crohn-betegségben*

A fisztulaképződéssel járó Crohn-betegségben szenvedő betegek esetében az infliximab ismételt adagolásának hatásosságát egy 1 éves vizsgálatban (ACCENT II) tanulmányozták. Összesen 306 beteg részesült 3 alkalommal, a 0., 2. és 6. héten 5 mg/ttkg-os intravénás infliximab-kezelésben. A kiinduláskor a betegek 87%-ának volt perianalis fisztulája, 14%-ának hasi fisztulája, 9%-ának rectovaginalis fisztulája. A CDAI medián értéke 180 volt. A 14. héten 282 beteg klinikai választ értékeltek, és véletlenszerű besorolás alapján placebót vagy 5 mg/ttkg infliximabot kaptak minden 8. héten, a 46. hétig.

A 14. héten reagálóknál (195/282) megvizsgálták az elsődleges végpontot, ami a randomizációtól a válasz megszűnéséig eltelt idő volt (lásd 9. táblázat). A kortikoszteroidok fokozatos leépítése a 6. hét után megengedett volt.

**9. táblázat**  
**A válaszadás arányára gyakorolt hatások; az ACCENT II-ből származó adatok**  
**(14. héten reagálók)**

	ACCENT II (14. héten reagálók)		
	Placebo fenntartó  (n=99)	Infliximab fenntartó (5 mg/kg)  (n=96)	p-érték
A válasz megszűnéséig eltelt idő középértéke az 54. hétig vizsgálva <b>54. hét</b>	14 hét	> 40 hét	< 0,001
Fisztula-válasz (%) <sup>a</sup>	23,5	46,2	0,001
Teljes fistula-válasz (%) <sup>b</sup>	19,4	36,3	0,009

a  $\geq 4$  hét alatt a váladékozó fistulák számának  $\geq 50\%$ -os csökkenése a kiindulási értékhez képest.

b Váladékozó fistula nincs.

Azok a betegek, akik a kezelésre kezdetben reagáltak ugyan, de ezt követően a válasz megszűnt, a 22. héttől kezdve áttérhettek egy aktív, ismételt kezelésre, az eredeti randomizáció szerinti csoportjuk adagjánál 5 mg/ttkg-mal magasabb infliximab adaggal, minden 8. héten. Az 5 mg/ttkg infliximab-csoportból azok a betegek, akik a fistula-válasz megszűnése miatt áttértek a 22. héten, 57% (12/21) reagált a 8 hetenként 10 mg/ttkg-mal végzett ismételt kezelésre.

A placebo- és az infliximab-csoport között nem volt szignifikáns különbség azon betegek arányát tekintve, akiknél az 54. héten az összes fistula tartós záródása volt tapasztalható, továbbá olyan tünetek vonatkozásában, mint a végbélfájdalom, tályogok és húgyúti fertőzés, illetve a kezelés idején újonnan kialakuló fistulák számára vonatkozóan.

Az infliximabbal 8 hetenként végzett fenntartó kezelés a placebohoz képest szignifikánsan csökkentette a betegséggel összefüggő hospitalizációk és műtétek gyakoriságát. Ezen túlmenően megfigyelhető volt a kortikoszteroid alkalmazás csökkenése és az életminőség javulása is.

#### *Subcutan készítmény*

Az infliximab subcutan adagolásának hatékonyságát aktív Crohn-betegségben és aktív colitis ulcerosában szenvedő betegeken alkalmazva egy nyílt címkés, randomizált, párhuzamos csoportban végzett I. fázisú vizsgálatban értékelték, amely két részből áll: Az 1. részben a subcutan adagolt infliximab optimális dózisének meghatározása, a 2. részben pedig a subcutan infliximab kezelés intravénás infliximab kezeléssel való egyenrangúságának bizonyítása történt meg.

Ennek a tanulmánynak az 1. részében 45 aktív Crohn-betegségben szenvedő beteget vontak be, hogy 2 adag 5 mg/ttkg-nyi Remsima készítményt kapjanak intravénásan a 0. és a 2. héten, majd 44 beteget randomizáltak négy kohorszba, akik 5 mg/kg Remsima-t kapnak intravénásán (n = 13) a 6. héten, majd minden azt követő 8. héten az 54. hétig, 120 mg subcutan Remsima-t (n = 11), 180 mg subcutan Remsima-t (n = 12) vagy 240 mg subcutan Remsima-t (n = 8) kapnak a 6. héten és az azt követő minden második héten az 54. hétig.

A tanulmány 2. részében 136 beteg (57 aktív Crohn-betegségben és 79 aktív colitis ulcerosában szenvedő) közül, akik a 0. és a 2. héten 2 dózis 5 mg/ttkg-nyi intravénás Remsimát kaptak, 66 beteget (28 aktív Crohn-betegségben és 38 aktív colitis ulcerosában szenvedő beteg) véletlenszerűen kiválasztottak a Remsima 120/240 mg-os subcutan beadására a 6. héten és minden második héten az 54. hétig, míg 65 véletlenszerűen kiválasztott beteg (25 aktív Crohn-betegségben és 40 aktív colitis ulcerosában szenvedőt) 5 mg/ttkg intravénás Remsimát kapott a 6., 14. és 22. héten, majd a 30. héten Remsima 120/240 mg subcutan készítményre váltottak kéthetente egyszer adagolva, az 54. hétig. A Remsima 120/240 mg subcutan készítmény dózisének a beteg testtömege alapján határozták meg a 6. héten azoknál, akik a Remsima-t subcutan formában kapták, és a 30. héten azoknál, akik átváltottak

a Remsima subcutan készítményre (Remsima subcutan 120 mg 80 kg-nál kisebb betegek esetén; 240 mg  $\geq$  80 kg-os betegek esetén).

Aktív Crohn-betegségben szenvedő betegekben a meghatározott hatékonyság azt mutatta, hogy a 120 mg-os subcutan Remsima általában összehasonlítható volt az 5 mg/ttkg-os intravénás Remsima-val a klinikai válasz (a CDAI-70 választ CDAI  $\geq$  70 ponttal való csökkenésével, a CDAI-100 választ  $\geq$  100 ponttal való csökkenéssel definiálják), a klinikai remisszió (abszolút CDAI pontszámként definiálva; <150 pont) és az endoszkópiai értékelések (az endoszkópos választ a Crohn-betegségre vonatkozó egyszerűsített endoszkópos aktivitási pontszám  $\geq$  50% -ának csökkenéseként határozzuk meg a kiindulási értékből és az endoszkópos remisszióban, amelyet abszolút SES-CD pontszámként határozzunk meg;  $\leq$  2 pont) szempontjából.

### Felnőttkori colitis ulcerosa

#### *Intravénás készítmény*

Az intravénás infliximab biztonságosságát és hatásosságát közepesen súlyos-súlyos aktív colitis ulcerosában (Mayo pontszám 6-12; endoszkópiás részpontszám  $\geq$  2) szenvedő, hagyományos kezelésre [per os kortikoszteroidok, aminoszalicilátok és/vagy immunmodulánsok (6-MP, azatioprin)] nem megfelelően reagáló felnőtteknél két (ACT 1 és ACT 2) randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálat során értékelték. Stabil dózisban, egyidejűleg alkalmazott aminoszalicilát, kortikoszteroid és/vagy immunmoduláns megengedett volt. Mindkét vizsgálat során a betegek randomizált módon részesültek placebóban, 5 mg /ttkg infliximab- vagy 10 mg/ttkg infliximab-terápiában a 0., 2., 6., 14. és 22. héten, továbbá az ACT 1 vizsgálatban a 30., 38. és 46. héten. Kortikoszteroidok fokozatos leépítése a 8. hét után megengedett volt.

#### 10. táblázat

#### A klinikai válaszra gyakorolt hatás, klinikai remisszió és nyálkahártya-gyógyulás a 8. és a 30. héten.

##### Az ACT 1 és ACT 2 vizsgálatból származó összesített adatok.

	Placebo	Infliximab		Összesített
		5 mg/ttkg	10 mg/ttkg	
Randomizált vizsgálati alanyok	244	242	242	484
<b>Klinikai választ és tartós klinikai választ mutató vizsgálati alanyok aránya</b>				
Klinikai válasz a 8. héten <sup>a</sup>	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Klinikai válasz a 30. héten <sup>a</sup>	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Tartós klinikai válasz (klinikai válasz mind a 8., mind a 30. héten) <sup>a</sup>				
	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
<b>Klinikai remissziót és tartós remissziót mutató vizsgálati alanyok aránya</b>				
Klinikai remisszió a 8. héten <sup>a</sup>	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Klinikai remisszió a 30. héten <sup>a</sup>	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Tartós remisszió (remisszió mind a 8., mind a 30. héten) <sup>a</sup>				
	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
<b>Nyálkahártya-gyógyulást mutató vizsgálati alanyok aránya</b>				
Nyálkahártya-gyógyulás a 8. héten <sup>a</sup>	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Nyálkahártya-gyógyulás a 30. héten <sup>a</sup>	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

a  $p < 0,001$  mindegyik infliximab- kezelési csoportnál a placebohoz képest.

Az infliximab hatásosságát az 54. hétig az ACT 1 vizsgálatban mérték fel.

Az 54. héten az infliximab-kezelésben részesülő betegek összesített csoportjában 44,9% volt a klinikai válasz, míg a placebocsoportban 19,8% ( $p < 0,001$ ). Klinikai remisszió és nyálkahártya-gyógyulás az 54. héten az infliximab-kezelésben részesülő betegek összesített csoportjában nagyobb százalékban volt jelen, mint a placebocsoportban (34,6%, ill. 16,5%,  $p < 0,001$  és 46,1%, ill. 18,2%,  $p < 0,001$ ). A tartós választ mutató és a tartós remisszióban levő betegek aránya az infliximab-kezelésben részesülő betegek összesített csoportjában az 54. héten nagyobb volt, mint a placebocsoportban (37,9%, ill. 14,0%,  $p < 0,001$  és 20,2%, ill. 6,6%,  $p < 0,001$ ).

A placebocsoporthoz képest az infliximab-kezelésben részesülő betegek összesített csoportjában a betegek nagyobb arányánál volt lehetséges a kortikoszteroidok leállítása úgy, hogy közben klinikai remisszióban maradtak a 30. héten (22,3%, ill. 7,2%,  $p < 0,001$ , összesített ACT 1 és ACT 2 adat) és az 54. héten (21,0%, ill. 8,9%,  $p=0,022$ , ACT 1 adat) egyaránt.

Az ACT 1 és ACT 2 vizsgálatokból és azok kiterjesztéséből származó összesített adatoknak a kiindulástól az 54. hétig történő analízise a colitis ulcerosával összefüggő kórházi felvételek és sebészeti beavatkozások csökkenését mutatta ki infliximab-kezelés esetén. A colitis ulcerosával összefüggő kórházi felvételek száma szignifikánsan alacsonyabb volt az 5 és 10 mg/ttkg-os infliximab-kezelési csoportokban, mint a placebo-csoportban (kórházi felvételek átlagos száma 100 beteg-évre vonatkoztatva: 21 és 19 a placebo-csoportnál kimutatott 40-nel szemben;  $p = 0,019$  és  $p = 0,007$ , az adott sorrend szerint). A colitis ulcerosával összefüggő sebészeti beavatkozások száma szintén alacsonyabb volt az 5 és 10 mg/ttkg-os infliximab-kezelési csoportban, mint a placebo-csoportban (sebészeti beavatkozások átlagos száma 100 beteg-évre vonatkoztatva: 22 és 19 a placebo-csoportnál kimutatott 34-gyel szemben;  $p = 0,145$  és  $p = 0,022$ , az adott sorrend szerint).

A vizsgálati készítmény első infúzióját követően 54 héten belül bármikor colectomián átesett betegek arányát gyűjtötték össze és összesítették az ACT 1 és ACT 2 vizsgálatokból és azok kiterjesztéséből. Kevesebb beteg esett át colectomián az 5 mg/ttkg infliximab-csoportban (28/242 vagy 11,6% [N.S.]) és a 10 mg/ttkg infliximab-csoportban (18/242 vagy 7,4% [ $p=0,011$ ]), mint a placebo-csoportban (36/244; 14,8%).

A colectomia incidenciájának csökkenését egy másik randomizált, kettős vak vizsgálatban (C0168Y06) szintén vizsgálták kórházban kezelt ( $n=45$ ), közepesen súlyos, illetve súlyos aktív colitis ulcerosában szenvedő betegeknél, akik intravénás kortikoszteroidra nem reagáltak, ezért magasabb volt náluk a colectomia kockázata. Szignifikánsan kevesebb colectomiát végeztek a vizsgálati infúziótól számított 3 hónap alatt azoknál a betegeknél, akik egyetlen adag 5 mg/ttkg infliximabot kaptak, összehasonlítva a placebót kapó betegekkel (29,2% szemben a 66,7%-kal, az adott sorrend szerint,  $p = 0,017$ ).

Az ACT 1 és ACT 2 vizsgálatok során az infliximab javította az életminőséget, amit egy betegségspecifikus felmérésben (IBDQ), valamint az általános, 36 pontos kérdőívben (SF-36) mutatott statisztikailag szignifikáns javulás igazolt.

### *Subcutan készítmény*

A subcutan infliximab hatékonyságát az aktív colitis ulcerosában szenvedő betegekben egy nyílt címkés, randomizált, párhuzamos csoportban végzett I. fázisú vizsgálat 2. részében értékelték. A vizsgálat részleteit lásd a tanulmány 5.1-es, Crohn-betegségről szóló pontjában, a subcutan készítmény tárgyalásánál.

Aktív colitis ulcerosában szenvedő betegekben a megfigyelt hatékonyság 120 mg-os subcutan Remsima adagolása esetén általában összehasonlítható volt az 5 mg/ttkg-os intravénás Remsima-val a klinikai válasz (ez úgy határozható meg, hogy a teljes Mayo-pontszám a kiindulási értékhez viszonyítva legalább 3 ponttal, illetve legalább 30%-kal csökken; vagy pedig a részleges Mayo-pontszám legalább 2 ponttal csökken a kiindulási értékhez viszonyítva, amely együtt jár azzal, hogy a



végbélvérzésre vonatkozó alpontszám legalább 1 ponttal csökken a kiindulási értékhez képest, vagy a végbélvérzésre vonatkozó alpont abszolút értéke 0 vagy 1 pont), a klinikai remisszió (a teljes Mayo-pontszám  $\leq 2$  pontot határoz meg, az egyes alpontszámok nem haladják meg az 1 pontot, vagy a Mayo részleges pontszáma  $\leq 1$  pont) és a nyálkahártya gyógyulásának szempontjából (a Mayo pontszámító rendszer abszolút endoszkópos alpontszámaként definiálva 0 vagy 1).

### Felnőttkori spondylitis ankylopoetica

#### *Intravénás készítmény*

Az infliximab intravénás készítmény hatásosságát és biztonságosságát két, több központban végzett, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban mérték fel aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegeken (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) pontszám  $\geq 4$ ; és gerincfájdalom-pontszám  $\geq 4$ , egy 1-10 közötti numerikus mérési skálán).

Az első vizsgálatban (P01522), ami egy 3 hónapos kettős vak időszakot tartalmazott, 70 beteg kapott 5 mg/ttkg infliximabot vagy placebót a 0., 2. és 6. héten (mindkét csoportban 35 beteg). A 12. héttől kezdődően a placebót kapott betegeket átállították 5 mg/ttkg infliximabra 6 hetenként az 54. hétig. A vizsgálat első éve után 53 beteg folytatta a részvételt a vizsgálat nyílt kiterjesztésében, a 102. hétig.

A második vizsgálatban (ASSERT) 279 beteget randomizáltak, hogy vagy placebót (1. csoport, n=78) vagy 5 mg/ttkg infliximabot (2. csoport, n=201) kapjanak a 0., 2. és 6. héten, majd 6 hetenként a 24. hétig. Ezt követően mindegyik vizsgálati alany 6 hetenként infliximab-kezelésben részesült a 96. hétig. Az 1. csoport 5 mg/ttkg infliximabot kapott. A 2. csoportból azok a betegek, akiknél a 36. heti infúziótól kezdve 2 egymást követő ellenőrzéskor BASDAI  $\geq 3$  pontszámot állapítottak meg, 7,5 mg/ttkg infliximabot kaptak a 96. hétig.

Az ASSERT vizsgálatban a panaszokban és tünetekben bekövetkezett javulást már korán, a 2. héten megfigyelték. A 24. héten az ASAS 20 választ mutatók száma 15/78 (19%) volt a placebo-csoportban és 123/201 (61%) az 5 mg/ttkg infliximab-csoportban ( $p < 0,001$ ). A 2. csoportból 95 alany folytatta a részvételt 6 hetenként adagolt 5 mg/ttkg dózissal. A 102. héten 80 alany még mindig infliximab-kezelés alatt állt, és közülük 71 (89%) ASAS 20 választ mutatónak bizonyult.

A P01522 vizsgálatban a panaszokban és tünetekben bekövetkezett javulást szintén korán, már a 2. héten megfigyelték. A 12. héten a BASDAI 50 választ mutatók száma 3/35 (9%) volt a placebo-csoportban és 20/35 (57%) az 5 mg/ttkg-os csoportban ( $p < 0,01$ ). A részvételt 53 alany folytatta a 6 hetenként adagolt 5 mg/ttkg dózissal. A 102. héten 49 alany még mindig infliximab-kezelés alatt állt, és közülük 30 (61%) BASDAI 50 választ mutatónak bizonyult.

Mindkét vizsgálatban a fizikális funkció és az életminőség, amint azt a BASFI-val és az SF-36 fizikális komponensének értékével mérték, szignifikánsan javult.

### Felnőttkori arthritis psoriatica

#### *Intravénás készítmény*

Az infliximab intravénás készítmény hatásosságát és biztonságosságát két, több központban végzett, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban mérték fel aktív arthritis psoriaticában szenvedő betegeken.

Az első vizsgálatban (IMPACT) az infliximab hatásosságát és biztonságosságát 104, aktív, polyarticularis arthritis psoriaticában szenvedő betegen mérték fel. A 16 hetes, kettős vak időszak alatt a betegek 5 mg/ttkg infliximabot vagy placebót kaptak a 0., 2., 6. és 14. héten (52 beteg mindkét

csoportban). A 16. héttől kezdődően a placebót kapott betegeket átállították infliximabra, és ezt követően minden beteg 5 mg/ttkg infliximabot kapott 8 hetenként legfeljebb 46 hétig. A vizsgálat első éve után 78 beteg folytatta a részvételt nyílt vizsgálati kiterjesztésben a 98. hétig.

A második vizsgálatban (IMPACT 2) az infliximab hatásosságát és biztonságosságát 200, aktív arthritis psoriaticában szenvedő betegen ( $\geq 5$  duzzadt ízület és  $\geq 5$  érzékeny ízület) mérték fel. A betegek negyvenhat százaléka folytatta a vizsgálatot stabil metotrexátdózis ( $\leq 25$  mg/hét) mellett. A 24 hetes kettős vak vizsgálati periódus idején, a betegek 5 mg/ttkg infliximabot vagy placebót kaptak a 0., 2., 6., 14. és 22. héten (mindkét csoportban 100 beteg). A 16. héten 47, placebót kapott beteget, akiknél a kiinduláshoz képest  $< 10\%$ -kal javult mind a duzzadt, mind pedig az érzékeny ízületek száma, infliximab indukciós kezelésre állították át (korai mentés). A 24. héten az összes placebóval kezelt beteget átsorolták infliximab indukciós kezelésre. Az adagolást az összes beteg esetében a 46. hétig folytatták.

Az IMPACT és IMPACT 2 lényeges hatásossági eredményei alább, a 11. táblázatban vannak feltüntetve:

**11. táblázat**  
**Az ACR-re és a PASI-ra kifejtett hatás az IMPACT és IMPACT 2-ben**

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (16. hét)	Infliximab (16. hét)	Infliximab (98. hét)	Placebo (24. hét)	Infliximab (24. hét)	Infliximab (54. hét)
Randomizált betegek	52	52	N/A <sup>a</sup>	100	100	100
ACR-válasz (betegek%-a)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR 20-válasz*	5 (10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
ACR 50-válasz*	0(0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41(41%)	33 (33%)
ACR 70-válasz*	0(0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
PASI-válasz (betegek%-a) <sup>b</sup>						
N				87	83	82
PASI 75-válasz**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

\* Beválogatás szerinti analízis, ahol a hiányzó adattal rendelkező betegeket a nem reagálók közé sorolták.

a Az IMPACT 98. heti adatai kombináltan tartalmazzák a placebocsoportból átsorolt és az infliximab-csoport betegeit, akik beléptek a nyílt vizsgálati kiterjesztésbe.

b A kiinduláskor PASI  $> 2,5$ -es értékű betegek esetében az IMPACT-ban, és a kiinduláskor a testfelszín  $> 3\%$ -os psoriasisos bőrérzékenységi betegek esetében az IMPACT 2-ben.

\*\* A PASI 75-válasz az IMPACT-ból nincs feltüntetve az alacsony mintaelemszám miatt;  $p < 0,001$  az infliximabot placebóval összehasonlítva a 24. héten az IMPACT 2-ben.

Az IMPACT-ban és az IMPACT 2-ben a klinikai választ már a 2. héten megfigyelték, mely a 98., illetve az 54. hétig fennmaradt. A hatásosságot metotrexát egyidejű adása mellett vagy a nélkül is igazolták. Az arthritis psoriaticára jellemző perifériás aktivitás paramétereiben (mint pl. a duzzadt ízületek száma, a fájdalmas/érzékeny ízületek száma, dactylitis és enthesopathia) csökkenés volt tapasztalható az infliximabval kezelt betegeknél.

Az IMPACT 2-ben a radiológiai változásokat mérték fel. Összegyűjtötték a vizsgálat megkezdésekor, a 24. valamint az 54. héten készített kéz és láb röntgenfelvételeket. A placebo-kezeléshez viszonyítva az infliximab-kezelés lassította a perifériás ízületi károsodás progresszióját a 24. heti elsődleges végpontonál, amit a kiindulási értékhez képest bekövetkezett változással mértek, és összesített modifikált vdH-S-értékben (van der Heijde Modified Sharp) adtak meg (az átlagos  $\pm$

SD-érték  $0,82 \pm 2,62$  volt a placebo-csoportban és  $-0,70 \pm 2,53$  volt az infliximab-csoportban;  $p < 0,001$ ). Az infliximab-csoportban az összesített modifikált vdH-S-érték 0 alatt maradt a 54. héten.

Az infliximabbal kezelt betegek jelentős javulást mutattak a fizikális funkcióban, amit a HAQ-rel mértek fel. Jelentős javulást mutattak ki az egészségügyi állapothoz kapcsolódó életminőség vonatkozásában is, amit az SF-36 fizikális és mentális komponenseinek összesített értékeivel mértek fel az IMPACT 2-ben.

### Felnőttkori psoriasis

#### *Intravénás készítmény*

Az infliximab intravénás készítmény hatékonyságát két multicentrikus, randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatban mérték fel: SPIRIT és EXPRESS. Mindkét vizsgálatban a betegek plakk psoriasisban szenvedtek (testfelszín [BSA]  $\geq 10\%$ , valamint Psoriasis-kiterjedtség és Súlyosság Index [PASI] pontszám  $\geq 12$ ). Az elsődleges végpont mindkét vizsgálatban azon betegeknek a százalékos aránya volt, akik a kiinduláshoz képest  $\geq 75\%$ -os javulást értek el a PASI-ban a 10. hétre.

A SPIRIT az indukciós infliximab-kezelés hatékonyságát mérte fel 249, plakk psoriasisban szenvedő betegen, akik korábban PUVA- vagy szisztémás kezelésben részesültek. A betegek 3, illetve 5 mg/ttkg infliximabot vagy placebót kaptak a 0., 2. és 6. héten. Azok a betegek, akiknek a

PGA-pontszáma  $\geq 3$  volt, a 26. héten a korábbival megegyező kezelésből újabb infúziót kaphattak.

A SPIRIT-ben a 10. héten 75-ös PASI-t elérő betegek aránya 71,7% volt a 3 mg/ttkg-os infliximab-csoportban, 87,9% az 5 mg/ttkg-os infliximab-csoportban és 5,9% a placebocsoportban ( $p < 0,001$ ). A 26. héten, 20 héttel az utolsó indukciós adag után, az 5 mg/ttkg-os csoportban a betegek 30%-ánál, a 3 mg/ttkg-os csoportban pedig 13,8%-ánál volt kimutatható 75-ös PASI. A 6. és 26. hét között a psoriasis tünetei fokozatosan visszatértek, a betegség relapszusáig eltelt medián idő  $> 20$  hét volt. Nem tapasztaltak rebound hatást.

Az EXPRESS az indukciós és fenntartó infliximab-kezelés hatékonyságát mérte fel 378, plakk psoriasisban szenvedő betegen. A betegek 5 mg/ttkg infliximab vagy placebo infúziót kaptak a 0., 2. és 6. héten, melyet a 8 hetenként ismételt fenntartó kezelés követett a placebocsoportban a 22., az infliximab-csoportban a 46. hétig. A 24. héten a placebocsoportban indukciós infliximab-kezelést (5 mg/ttkg) kezdtek, melyet fenntartó infliximab-kezelés (5 mg/ttkg) követett. A körömpsoriasis kiértékelését a körömpsoriasis súlyossági index (Nail Psoriasis Severity Index – NAPSI) alapján végezték. A betegek 71,4%-a részesült korábban PUVA-, metotrexát-, ciklosporin- vagy acitretin-kezelésben, akik azonban nem feltétlenül voltak terápiarezisztensek. A főbb eredmények a 12. táblázatban vannak feltüntetve. Az infliximabbal kezelt betegeknél szignifikáns PASI 50 válasz volt nyilvánvaló az első felülvizsgálat (2. hét) alkalmával, és PASI 75 válasz a második felülvizsgálat (6. hét) alkalmával. A teljes vizsgálati populációval összehasonlítva, a hatékonyság hasonló volt a betegek azon alcsoportjában, akik korábban szisztémás kezelésben részesültek.

**12. táblázat**  
**A PASI válasz és a PGA (a kezelőorvos szerinti általános értékelés – Physician Global Assessment) pontszámok összefoglalása és a körömtünetektől mentessé vált betegek aránya a 10., 24. és 50. héten. EXPRESS**

	Placebo → Infliximab 5 mg/ttkg (24. héten)	Infliximab 5 mg/ttkg
<b>10. hét</b>		
N	77	301
≥ 90%-os javulás	1 (1,3%)	172 (57,1%) <sup>a</sup>
≥ 75%-os javulás	2 (2,6%)	242 (80,4%) <sup>a</sup>
≥ 50%-os javulás	6 (7,8%)	274 (91,0%)
PGA tünetmentes (0) vagy minimális (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%) <sup>ab</sup>
PGA tünetmentes (0), minimális (1) vagy enyhe (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%) <sup>ab</sup>
<b>24. hét</b>		
N	77	276
≥ 90%-os javulás	1 (1,3%)	161 (58,3%) <sup>a</sup>
≥ 75%-os javulás	3 (3,9%)	227 (82,2%) <sup>a</sup>
≥ 50%-os javulás	5 (6,5%)	248 (89,9%)
PGA tünetmentes (0) vagy minimális (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%) <sup>a</sup>
PGA tünetmentes (0), minimális (1) vagy enyhe (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%) <sup>a</sup>
<b>50. hét</b>		
N	68	281
≥ 90%-os javulás	34 (50,0%)	127 (45,2%)
≥ 75%-os javulás	52 (76,5%)	170 (60,5%)
≥ 50%-os javulás	61 (89,7%)	193 (68,7%)
PGA tünetmentes (0) vagy minimális (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA tünetmentes (0), minimális (1) vagy enyhe (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
<b>Az összes köröm tünetmentessé vált <sup>c</sup></b>		
10. hét	1/65 (1,5%)	16/235 (6,8%)
24. hét	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%) <sup>a</sup>
50. hét	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

a p < 0,001, mindegyik infliximab-kezelési csoport a kontrollhoz képest.

b n = 292.

c Az analízist a kiinduláskor körömpsoriasisos betegeken végezték (a betegek 81,8%-a). Az átlagos NAPSÍ-érték az infliximab-csoportnál 4,6 a placebo-csoportnál pedig 4,3 volt.

A kiindulási értékhez képest szignifikáns javulást mutattak ki a bőrgyógyászati életminőségi index (Dermatology Life Quality Index DLQI) (p < 0,001) alapján és az SF 36 (Short Form 36 questionnaire, 36 kérdésből álló állapotfelmérő és a kezelés hatásosságát értékelő kérdőív) fizikális és mentális eredményeinél (p < 0,001 mindegyik komponens összehasonlításakor).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az infliximab tartalmú referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől rheumatoid arthritisben, juvenilis idiopathiás arthritisben, arthritis psoriaticában, spondylitis ankylopoeticában, psoriasisban és Crohn-betegségben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás és eloszlás

Az egyszeri 120, 180 és 240 mg-os infliximab subcutan injekció nagyjából dózisarányos növekedést eredményezett a maximális szérumszint (C<sub>max</sub>) és a koncentráció-ideg görbe alatti terület (AUC) értékében. A látszólagos eloszlási térfogat a terminális fázisban (átlagosan 7,3–8,8 liter) független volt az alkalmazott dózistól.

Az egyszeri dózissal 120, 180 és 240 mg-os subcutan infliximab alkalmazását követően az egészséges alanyoknál az átlagos C<sub>max</sub> értékek a következők voltak: 10,0, 15,1 és 23,1 µg/ml, és minden dózissal az infliximab a szérumban legalább 12 hétig kimutatható volt.

A subcutan infliximab biológiai hasznosíthatósága a populációban PK modellel 62%-ra volt becsülhető (95% KI: 60%–64%).

A 120 mg-os kéthetente (a 6. héttől, miután a 0. és a 2. héten 2 dózis intravénás infliximabot alkalmaztak) adott subcutan infliximab alkalmazását követően aktív reumatoid arthritises betegeknél, akiket egyidejűleg MTX-tal is kezeltek, a medián (CV%) C<sub>mélyponti</sub> szint a 22. héten (steady state) 12,8 µg/ml (80,1%) volt.

A 120 mg-os kéthetente (a 6. héttől, miután a 0. és a 2. héten 2 dózis intravénás infliximabot alkalmaztak) adott subcutan infliximab alkalmazását követően aktív Crohn-betegség és aktív colitis ulcerosa betegeknél, a medián (CV%) C<sub>mélyponti</sub> szint a 22. héten (steady state) 20,1 µg/ml (48,9%) volt.

Az aktív reumatoid arthritisben, aktív Crohn-betegségben és aktív colitis ulcerosában szenvedő betegek klinikai vizsgálatának PK-eredményei, valamint a populáció PK-modellezése alapján az egyensúlyi állapotban mért C<sub>trough</sub> szint magasabb lenne 120 mg-os infliximab kéthetente történő subcutan adagolásával, mint 5 mg/tnk intravénás infliximab 8 hetente történő adagolása esetén.

A reumatoid arthritisben szenvedő betegeknél a subcutan alkalmazás adagolási rendje esetében a becsült medián AUC-érték 17 400 µg × óra/ml volt a 0. héttől a 6. hétig, ami körülbelül 1,8-szor alacsonyabb volt, mint az infliximab intravénás adagolási rendje esetében becsült medián AUC érték (32 100 µg × óra/ml). Ugyanakkor, a 6. héttől a 14. hétig a subcutan, illetve az intravénás adagolási rend becsült medián AUC-értéke hasonló volt (19 600, illetve 18 100 µg × óra/ml).

### Elimináció

Az infliximab kiürülésének módja nincs meghatározva. Változatlan formában ürített infliximabot a vizeletben nem találtak. Nem volt jelentős kor- és súlyfüggő különbség a reumatoid arthritises betegek clearance-ében és eloszlási térfogatában.

Egészséges alanyokat vizsgáló kutatásban a 120 mg-os subcutan alkalmazott Remsima átlagos (± SD) látszólagos clearance 19,3 ± 6,9 ml/óra.

RA-s betegeknél a 120 mg-os subcutan Remsima átlagos (± SD) látszólagos clearance értéke 18,8 ± 8,3 ml/óra steady state állapotban. Aktív Crohn-betegségben szenvedő és aktív colitis ulcerosás betegeknél a 120 mg-os subcutan Remsima átlagos (± SD) látszólagos clearance értéke 16,1 ± 6,9 ml/óra volt steady state állapotban.

A 120, 180 és 240 mg-os subcutan alkalmazott infliximab átlagos terminális felezési ideje 11,3 naptól 13,7 napig tartott egészséges alanyoknál.

### Különleges betegcsoportok

#### Idősek

Az infliximab subcutan módon történő alkalmazásának farmakokinetikáját idős betegeknél nem vizsgálták.

#### Gyermekek és serdülők

A Remsima subcutan alkalmazása nem javasolt gyermekeknél és nem állnak rendelkezésre adatok a Remsima subcutan történő alkalmazásáról gyermekeknél.

#### Máj- és vesekárosodás

Máj- vagy vesebetegeknél nem végeztek az infliximabbal kapcsolatos vizsgálatokat.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Az infliximab az emberen és a csimpánzon kívül más fajban nem mutat keresztreakciót  $\text{TNF}_\alpha$ -val. Ebből adódóan az infliximabra vonatkozó hagyományos preklinikai biztonságossági adatok kis számúak. Egereken végzett fejlődéstani toxicitásvizsgálat során, olyan analóg antitestet használva, amely szelektíven gátolja az egér- $\text{TNF}_\alpha$  funkcionális aktivitását, nem tapasztaltak anyai károsodásra, embriotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló jeleket. A fertilitás és az általános reprodukív funkciók tanulmányozásakor a vemhes egerek száma csökkent ugyanezen analóg antitesttel való kezelést követően. Nem ismert, hogy ez a lelet a hímekre és/vagy a nőstényekre kifejtett hatás eredménye-e. Egereken végzett 6 hónapos ismételt dózisz toxicitási vizsgálatban ugyanezt az egér  $\text{TNF}_\alpha$ -elleni analóg antitestet használva, kristálylerakódást találtak néhány kezelt hím egér szemlencsetokjában. Betegeken nem végeztek specifikus szemészeti vizsgálatot annak tanulmányozására, hogy ennek a leletnek van-e humán vonatkozása.

Hosszú távú vizsgálatokat nem végeztek az infliximab karcinogénitásának tanulmányozására.  $\text{TNF}_\alpha$ -hiányos egerek vizsgálatakor nem tapasztaltak fokozott daganatképződést olyan anyagok hatására, melyekről tudott, hogy tumor iniciátorok vagy tumor promoterek.

A Remsima subcutan alkalmazását az új-zélandi fehér nyulak jól tolerálták az embereknél alkalmazandó, tényleges koncentráció mellett.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

Ecetsav  
Nátrium-acetát-trihidrát  
Szorbitol  
Poliszorbát 80  
Injekcióhoz való víz

### **6.2 Inkompatibilitások**

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

33 hónap

### 6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében a gyógyszert tartsa a dobozában.

A gyógyszer legfeljebb 25°C-on tárolható legfeljebb 28 napig. A gyógyszert meg kell semmisíteni, ha 28 napon belül nem használják fel.

### 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

#### Remsima 120 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Remsima 120 mg oldatos injekció egyszer használatos előretöltött fecskendőben (I. típusú injekciós üveg), dugattyús dugóval (flurotec borítású elasztomer), tűvel és merev tűvédő kupakkal.

Kiszerelés:

- 1 előretöltött fecskendő (1 ml steril oldat) 2 alkoholos törlőkendővel.
- 2 előretöltött fecskendő (1 ml steril oldat) 2 alkoholos törlőkendővel.
- 4 előretöltött fecskendő (1 ml steril oldat) 4 alkoholos törlőkendővel.
- 6 előretöltött fecskendő (1 ml steril oldat) 6 alkoholos törlőkendővel.

#### Remsima 120 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben automata tűvédővel

Remsima 120 mg oldatos injekció egyszer használatos előretöltött fecskendőben automata tűvédővel. A fecskendő I. típusú injekciós üvegből készült, dugattyús dugóval (flurotec borítású elasztomer), tűvel és merev tűvédő kupakkal.

Kiszerelés:

- 1 előretöltött fecskendő automata tűvédővel (1 ml steril oldat) 2 alkoholos törlőkendővel.
- 2 előretöltött fecskendő automata tűvédővel (1 ml steril oldat) 2 alkoholos törlőkendővel.
- 4 előretöltött fecskendő automata tűvédővel (1 ml steril oldat) 4 alkoholos törlőkendővel.
- 6 előretöltött fecskendő automata tűvédővel (1 ml steril oldat) 6 alkoholos törlőkendővel.

#### Remsima 120 mg oldatos injekció előretöltött tollban

Remsima 120 mg oldatos injekció egyszer használatos előretöltött tollban. A tollban lévő fecskendő I. típusú injekciós üvegből készült, dugattyús dugóval (flurotec borítású elasztomer), tűvel és merev tűvédő kupakkal.

Kiszerelés:

- 1 előretöltött toll (1 ml steril oldat) 2 alkoholos törlőkendővel.
- 2 előretöltött toll (1 ml steril oldat) 2 alkoholos törlőkendővel.
- 4 előretöltött toll (1 ml steril oldat) 4 alkoholos törlőkendővel.
- 6 előretöltött toll (1 ml steril oldat) 6 alkoholos törlőkendővel.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A Remsima oldat színtelen, opaleszkáló, áttetsző vagy halványbarna. Az oldatot tilos felhasználni, ha átlátszatlan, elszíneződést tapasztal, vagy ha látható szemcsék vannak benne.

Használat után helyezze az előretöltött fecskendőt/automata tűvédős előretöltött fecskendőt/előretöltött tollat egy szűrőbiztos gyűjtőedénybe, és a helyi előírásoknak megfelelően ártalmatlanítsa. Ne használtsa újra az injekciós eszközt. A készítmény gyermekektől elzárva tartandó.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Magyarország

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/13/853/006  
EU/1/13/853/007  
EU/1/13/853/008  
EU/1/13/853/009  
EU/1/13/853/010  
EU/1/13/853/011  
EU/1/13/853/012  
EU/1/13/853/013  
EU/1/13/853/014  
EU/1/13/853/015  
EU/1/13/853/016  
EU/1/13/853/017

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. november 22.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.



## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

## **A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

### A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

CELLTRION, Inc.  
23, Academy-ro,  
Yeonsu-gu, Incheon, 22014  
Koreai Köztársaság

CELLTRION, Inc. (Plant II, CLT2)  
20, Academy-ro 51 beon-gil,  
Yeonsu-gu, Incheon, 22014  
Koreai Köztársaság

Lonza Biologics Tuas Pte Ltd  
35 Tuas South Avenue 6,  
Singapore 637377, Singapore

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Millmount Healthcare Ltd.  
Block 7  
City North Business Campus  
Stamullen, Co. Meath K32 YD60  
Írország

Nuvisan GmbH  
Wegenerstraße 13,  
89231 Neu Ulm,  
Németország

Nuvisan France SARL  
2400, Route des Colles,  
06410, Biot,  
Franciaország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

### • Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

### • Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

Az oktató programot egy betegemlékeztető kártya jelenti, amelyet a betegnek magánál kell tartania. A kártya kettős célja, hogy emlékeztessen a specifikus vizsgálatok időpontjainak és eredményeinek feljegyzésére, valamint, hogy segítse a beteget kezelő egészségügyi szakember(ek) tájékoztatását a készítménnyel folyamatban levő kezeléssel kapcsolatban.

**A betegemlékeztető kártyának** az alábbi, kulcsfontosságú funkciókat kell betöltenie:

- Emlékeztesse a beteget, hogy mutassa meg a betegemlékeztető kártyát valamennyi, őt kezelő egészségügyi szakembernek, beleértve a sürgősségi ellátást igénylő állapotokat is. Valamint jelezze az egészségügyi szakembereknek, hogy a beteg Remsima-kezelésben részesül.
- Figyelmeztessen a márkanév és a gyártási tétel számának feljegyzésére.
- Rendelkezzen a tbc szűrés típusának, időpontjának és eredményének rögzítéséről.
- Felhívja a figyelmet arra, hogy a Remsima-kezelés növelheti a súlyos fertőzések/szepszis, opportunist fertőzések, a tuberculosis, a hepatitis B reaktiváció, valamint csecsemőknél az *in utero* infliximab-expozíciót követő BCG áttörés kockázatát, valamint arra, hogy mikor kell orvoshoz fordulni.
- Tartalmaznia kell a készítményt felíró orvos elérhetőségeit.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Remsima 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
influximab

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg influximab injekciós üvegenként.  
A feloldást követően egy ml 10 mg influximabot tartalmaz.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szacharóz, poliszorbát 80, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát,  
dinátrium-foszfátdihidrát.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1 db injekciós üveg  
2 db injekciós üveg  
3 db injekciós üveg  
4 db injekciós üveg  
5 db injekciós üveg

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra.

Alkalmazás előtt feloldandó és hígítandó.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

Felhasználható/EXP, ha nem hűtve tárolt \_\_\_\_\_

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

Szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) egyszer 6 hónapos időtartamig tárolható az eredeti lejárat  
időn belül.**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Magyarország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/13/853/001 1 db injekciós üveg  
EU/1/13/853/002 2 db injekciós üveg  
EU/1/13/853/003 3 db injekciós üveg  
EU/1/13/853/004 4 db injekciós üveg  
EU/1/13/853/005 5 db injekciós üveg

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Remsima 100 mg

## **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## **18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN



**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Remsima 100 mg por koncentrátumhoz  
infliximab  
iv.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Feloldás és hígítás után intravénásan kell beadni.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

100 mg

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### AZ ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ AUTOMATA TŰVÉDŐVEL KÜLSŐ DOBOZA

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Remsima 120 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben  
infliximab

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

120 mg infliximab 1 ml-es egyadagos előretöltött fecskendőben

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: ecetsav, nátrium-acetát-trihidrát, szorbitol, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött fecskendő 2 db alkoholos törlőkendővel  
1 db előretöltött fecskendő tűvédővel, 2 db alkoholos törlőkendővel  
2 db előretöltött fecskendő, 2 db alkoholos törlőkendővel  
2 db előretöltött fecskendő tűvédővel, 2 db alkoholos törlőkendővel  
4 db előretöltött fecskendő, 4 db alkoholos törlőkendővel  
4 db előretöltött fecskendő tűvédővel, 4 db alkoholos törlőkendővel  
6 db előretöltött fecskendő, 6 db alkoholos törlőkendővel  
6 db előretöltött fecskendő tűvédővel, 6 db alkoholos törlőkendővel

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazás

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Magyarország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/13/853/006 1 db előretöltött fecskendő  
EU/1/13/853/009 1 db előretöltött fecskendő automata tűvédővel  
EU/1/13/853/007 2 db előretöltött fecskendő  
EU/1/13/853/010 2 db előretöltött fecskendő automata tűvédővel  
EU/1/13/853/008 4 db előretöltött fecskendő  
EU/1/13/853/011 4 db előretöltött fecskendő automata tűvédővel  
EU/1/13/853/015 6 db előretöltött fecskendő  
EU/1/13/853/016 6 db előretöltött fecskendő automata tűvédővel

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Remsima 120 mg

## **17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## **18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**AZ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ AUTOMATA TŰVÉDŐVEL CÍMKÉJE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Remsima 120 mg injekció  
infliximab  
sc.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

120 mg

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### AZ ELŐRETÖLTÖTT TOLL KÜLSŐ DOBOZA

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Remsima 120 mg oldatos injekció előretöltött tollban  
influximab

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

120 mg influximab 1 ml-es egyadagos előretöltött tollban

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: ecetsav, nátrium-acetát-trihidrát, szorbitol, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött toll, 2 db alkoholos törlőkendővel

2 db előretöltött toll, 2 db alkoholos törlőkendővel

4 db előretöltött toll, 4 db alkoholos törlőkendővel

6 db előretöltött toll, 6 db alkoholos törlőkendővel

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Subcutan alkalmazás

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az előretöltött tollat tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Magyarország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/13/853/012 1 db előretöltött toll  
EU/1/13/853/013 2 db előretöltött toll  
EU/1/13/853/014 4 db előretöltött toll  
EU/1/13/853/017 6 db előretöltött toll

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Remsima 120 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN





**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**AZ ELŐRETÖLTÖTT TOLL CÍMKÉJE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Remsima 120 mg injekció  
influximab  
Subcutan alkalmazásra

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

120 mg

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

<p><b>Remsima</b> Infliximab</p> <p><b>Betegméltéztető kártya</b></p> <p>Feltétlenül mutassa meg ezt a kártyát minden orvosnak, aki Önt kezeli.</p> <p>Ez a betegfigyelmeztető kártya fontos biztonsági tudnivalókat tartalmaz, melyekkel tisztában kell lennie a Remsima-kezelés alatt.</p> <p>Beteg neve: Kezelőorvos neve: Kezelőorvos telefonszáma:</p> <p>Amikor új kártyát kezd, kérjük, tartsa meg ezt a kártyát referenciaként az Remsima utolsó adagja után még 4 hónapig.</p> <p>Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen a Remsima betegtájékoztatóját.</p> <p>A Remsima-kezelés elkezdésének időpontja:</p> <p>További beadott infúziók:</p> <p>Fontos, hogy Ön és kezelőorvosa feljegyezze gyógyszer neveét és gyártási számát.</p> <p>Márkanév: Gyártási szám:</p> <p>Kérje meg kezelőorvosát, hogy ide jegyezze fel a legutóbbi tuberkulózis(tbc)-szűrővizsgálat(ok) típusát és időpontját:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%;">Vizsgálat:</td> <td style="width: 50%;">Vizsgálat:</td> </tr> <tr> <td>Időpont:</td> <td>Időpont:</td> </tr> <tr> <td>Eredmény:</td> <td>Eredmény:</td> </tr> </table> <p>Ügyeljen rá, hogy legyen Önnél az Ön által szedett egyéb gyógyszereinek teljes listája, bármilyen orvoshoz megy is.</p> <p>Allergiák listája:</p> <p>Egyéb gyógyszerek listája:</p>	Vizsgálat:	Vizsgálat:	Időpont:	Időpont:	Eredmény:	Eredmény:	<p><b>Fertőzések</b></p> <p><b>Remsima-kezelés előtt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Közölje kezelőorvosával, ha Ön valamilyen fertőzésben szenved, még akkor is, ha az nagyon enyhe.</li> <li>• Nagyon fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha Önnel korábban már volt gümőkórja (tbc), vagy ha Ön olyan személlyel került közeli érintkezésbe, akinek tbc-je volt. Kezelőorvosa vizsgálatokat fog végezni annak érdekében, hogy megállapítsa, van-e Önnel tbc-je. Kérje meg kezelőorvosát, hogy jegyezze fel a legutóbbi tbc-szűrővizsgálat(ok) típusát és időpontját a kártyára.</li> <li>• Közölje kezelőorvosával, ha Önnel hepatitisz B fertőzése van, vagy, ha Ön tudja vagy gyanítja, hogy Ön hepatitisz B vírus hordozó.</li> </ul> <p><b>Remsima-kezelés alatt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Azonnal közölje kezelőorvosával, ha Önnél valamilyen fertőzés tünetei jelentkeznek. Tünetek lehetnek például a láz, a fáradtság érzés, a (tartós) köhögés, a légszomj, a testsúlycsökkenés, az éjszakai izzadás, a hasmenés, a kisebesedés, a fogproblémák, a vizeléskor jelentkező égő érzés vagy az influenza-szerű tünetek.</li> </ul> <p><b>Terhesség és védőoltások</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abban az esetben, ha Ön a terhessége alatt Remsima-t kapott, fontos, hogy tájékoztassa erről csecsemője kezelőorvosát, mielőtt csecsemője bármilyen védőoltást kap. Csecsemőjének nem szabad ún. élő kórokozót tartalmazó védőoltást, például (a tuberkulózis megelőzésére alkalmazott) BCG-t kapnia a születését követő 6 hónapon belül.</li> </ul> <p>Az Ön utolsó Remsima-adagja után még 4 hónapig, illetve terhesség esetén gyermeke születését követően legalább 6 hónapig tartsa magánál ezt a kártyát. A mellékhatások hosszú idővel az Ön utolsó Remsima-adagja után is jelentkezhetnek.</p>
Vizsgálat:	Vizsgálat:						
Időpont:	Időpont:						
Eredmény:	Eredmény:						

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Remsima 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz infliximab

**Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosa egy beteglemezeltető kártyát is adni fog Önnek, amely olyan fontos biztonsági információkat tartalmaz, melyeket Önnek ismernie kell Remsima-kezelésének megkezdése előtt és annak ideje alatt.
- Amikor új kártyát kezd, kérjük, tartsa meg ezt a kártyát referenciaként az Remsima utolsó adagja után még 4 hónapig.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Remsima és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Remsima alkalmazása előtt
3. Hogyan adják be a Remsima-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Remsima-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Remsima és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Remsima hatóanyaga az infliximab. Az infliximab egy monoklonális ellenanyag – egy olyan fehérjeféle, amely a szervezetben egy bizonyos célpontához kötődik, amelyet tumornekrózis faktornak (TNF) alfának neveznek.

A Remsima a „TNF-gátlók” családjába tartozó gyógyszer. Felnőtteknél a következő gyulladásoos betegségek esetén alkalmazzák:

- reumás ízületi gyulladás (reumatoid artritisz),
- pikkelysömörrel járó ízületi gyulladás (pszoriázisos artritisz),
- spondilitisz ankilopoetika (Bechterew kór),
- pikkelysömör (pszoriázis)
- Crohn-betegség,
- fekélyes vastagbélgyulladás (kolitisz ulcerózában).

Felnőtteknél és 6 éves, vagy annál idősebb gyermekeknél a Remsima-t szintén alkalmazzák:

- Crohn-betegségben,
- kolitisz ulcerózában.

A Remsima a hatását úgy fejt ki, hogy kizárólag csak a TNF-alfához kötődik, és gátolja annak működését. A TNF-alfa szerepet játszik a gyulladásoos folyamatokban így ennek gátlása révén csökkenteni lehet a gyulladást szervezetében.

### **Reumatoid artritisz**

A reumatoid artritisz az ízületek gyulladós betegsége. Ha Önnek aktív reumatoid artritisze van, először más gyógyszereket fog kapni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, Remsima-et fog kapni egy másik, metotrexát nevű gyógyszerrel kombinálva:

- a betegsége által okozott tünetek és panaszok csökkentésére,
- az ízületeit érintő károsodás lelassítására,
- fizikai funkcióinak javítására.

### **Pszoriázisos artritisz**

A pszoriázisos artritisz az ízületek gyulladós betegsége, általában pszoriázissal kísérvé. Ha Ön aktív pszoriázisos artritiszben szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, Remsima-t fog kapni:

- a betegsége által okozott tünetek és panaszok csökkentésére,
- az ízületei károsodásának lelassítására,
- fizikai funkcióinak javítására.

### **Spondilitisz ankilopoetika (Bechterew kór)**

A spondilitisz ankilopoetika a gerincoszlop gyulladós betegsége. Ha Ön spondilitisz ankilopoetikában szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, Remsima-t fog kapni:

- a betegsége által okozott tünetek és panaszok csökkentésére,
- fizikai funkcióinak javítására.

### **Pszoriázis**

A pszoriázis a bőr gyulladós betegsége. Ha Ön közepesen súlyos-súlyos plakkos pszoriázisban szenved, először más gyógyszereket vagy kezelést, például fénykezelést fog kapni. Ha ezek a gyógyszerek vagy kezelések nem hatnak megfelelően, Remsima-t fog kapni a betegsége által okozott tünetek és panaszok csökkentésére.

### **Kolitisz ulceróza**

A kolitisz ulceróza a belek gyulladós megbetegedése. Ha Ön kolitisz ulcerózában szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, Remsima-t fog kapni betegségére kezelésére.

### **Crohn-betegség**

A Crohn-betegség a belek gyulladós megbetegedése. Ha Önnek Crohn-betegsége van, először más gyógyszereket fog kapni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, Remsima-t fog kapni:

- aktív Crohn-betegsége kezelésére,
- fisztulái (a bélből a bőr felszínére vezető rendellenes nyílások) számának csökkentésére, melyek nem reagáltak más gyógyszeres kezelésre vagy műtétre.

## **2. Tudnivalók a Remsima alkalmazása előtt**

### **Önnek tilos Remsima-t kapnia, ha**

- allergiás az infliximabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- allergiás egérből származó fehérjékre,
- tuberkulózisa (tbc), vagy más súlyos fertőzése van, mint például a tüdőgyulladás vagy a vérmérgezés (a vér súlyos bakteriális fertőzése),
- közepes vagy súlyos fokú szívelégtelenségben szenved.

Ne alkalmazza a Remsima-t, ha Önre igaz a fentiek bármelyike! Amennyiben nem biztos benne, beszéljen kezelőorvosával a Remsima beadása előtt!

## **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Remsima -kezelés előtt vagy a kezelés alatt beszéljen kezelőorvosával, amennyiben:

### Korábban már kapott infliximabot tartalmazó gyógyszeres kezelést

- Közölje kezelőorvosával, amennyiben korábban már kapott infliximabot tartalmazó gyógyszeres kezelést és most újramezdi.
- Amennyiben az infliximab-kezelése több mint 16 héten át megszakadt, akkor a kezelés újramezdésekor az allergiás reakciók kialakulásának magasabb a kockázata.

### Fertőzések

- Mielőtt Remsima-kezelést kap, közölje kezelőorvosával, ha Ön valamilyen fertőzésben szenved, még akkor is, ha az nagyon enyhe.
- Mielőtt Remsima-kezelést kap, mondja el kezelőorvosának, ha valaha olyan területen élt, vagy olyan helyre utazott, ahol a hisztoplazmózis, kokcidiomikózis vagy blasztomikózis nevű fertőzések gyakoriak. Ezeket a fertőzéseket speciális gombafélék okozzák, melyek megtámadhatják a tüdejét vagy teste egyéb részeit.
- Ön esetleg könnyebben kaphat fertőzést az infliximab-kezelés alatt. Amennyiben Ön 65 éves vagy ennél idősebb, ez a kockázat fokozottabb.
- Ezek a fertőzések lehetnek súlyosak, mint például a tuberkulózis; a vírusok, gombák, baktériumok által okozott fertőzések, vagy egyéb, a környezetben található organizmusok és a szepszis, melyek életveszélyesek lehetnek.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a Remsima-kezelés alatt fertőzés tünetei jelentkeznek Önnél. Ilyen tünetek például a láz, a köhögés, az influenza-szerű tünetek, a rossz közérzet, a kipirult vagy forró bőr, sebek vagy a fogászati problémák. Kezelőorvosa javasolhatja a Remsima-kezelés átmeneti felfüggesztését.

### Tuberkulózis (tbc)

- Nagyon fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha Önnek valaha tuberkulózisa volt, vagy ha Ön olyan személlyel került közeli érintkezésbe, akinek tuberkulózisa volt vagy van.
- Kezelőorvosa szűrővizsgálatot fog végezni, hogy megállapítsa, van-e Önnek tuberkulózisa. Az infliximabbal kezelt betegeknél tuberkulózis esetekről számoltak már be, még olyan betegeknél is, akiket már kezeltek tuberkulózis elleni gyógyszerekkel. E vizsgálatok elvégzését kezelőorvosa rá fogja írni az Ön beteglemlékeztető kártyájára.
- Ha kezelőorvosa úgy találja, hogy Ön tuberkulózisra nézve veszélyeztetett, Remsima-kezelése megkezdése előtt lehet, hogy tuberkulózis elleni gyógyszereket kap.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a tuberkulózis tünetei jelentkeznek a Remsima-kezelés ideje alatt. Ilyen tünetek lehetnek a tartós köhögés, testsúlycsökkenés, fáradtság, láz, éjszakai izzadás.

### Hepatitisz B-vírus

- Tájékoztassa kezelőorvosát a Remsima-kezelés megkezdése előtt, ha Ön a hepatitisz B-vírus hordozója, illetve hepatitisz B-vírus okozta májgyulladásban szenvedett!
- Közölje kezelőorvosával, ha úgy véli, hogy fennállhat Önnél a hepatitisz B-vírus okozta májgyulladást kórokozójával történő fertőződés kockázata!
- Kezelőorvosának vizsgálnia kell, hogy Ön fertőzött-e hepatitisz B-vírussal.
- A TNF-gátló gyógyszerekkel történő kezelés, mint amilyen a Remsima is, újra aktiválhatja a hepatitisz B vírusát azoknál, akik e vírus hordozói, és ez egyes esetekben életveszélyes lehet.
- Ha hepatitisz B vírusának újraaktiválódását tapasztalja, szükség lehet arra, hogy kezelőorvosa leállítsa a kezelését, és gyógyszereket adhat, például hatásos antivírusos készítményt vagy támogató kezelést.

## Szívproblémák

- Közölje kezelőorvosával, ha Ön bármilyen szívproblémában szenved, mint például az enyhe fokú szívelégtelenség.
- Kezelőorvosa szorosan ellenőrizni fogja az Ön szív működését.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a Remsima-kezelés alatt új tünetei jelentkeznek vagy a meglévő szívpanaszai rosszabbodnak. Ilyen tünetek lehetnek a légszomj vagy lábdagadás.

## Daganat és limfóma

- Mielőtt Remsima-kezelést kap, közölje kezelőorvosával, ha Önnek volt limfómája (a vér egyfajta rákos betegsége) vagy bármilyen más rákos betegsége.
- A súlyos fokú, hosszú ideje fennálló reumatoid arthritisben szenvedő betegeknél lehet, hogy nagyobb a limfóma kialakulásának kockázata.
- A Remsima-kezelésben részesülő gyermekeknél és felnőtteknél megnövekedhet a limfóma vagy más rákos betegség kialakulásának az esélye.
- Néhány TNF-gátlóval, köztük infliximabbal kezelt betegnél kialakult a rák egyik ritka formája, melyet hepatoszplenikus T-sejtes limfómának neveznek. E betegek többsége tizenéves fiú vagy fiatal férfi volt, és többségük Crohn-betegségben vagy kolitisz ulcerózában szenvedett. A rák ezen típusa általában halálos kimenetelű volt. E betegek majdnem mindegyikét azathiopirin- vagy 6-merkaptopurin tartalmú gyógyszerrel kezelték is a TNF-gátlókon kívül.
- Néhány, infliximabbal kezelt betegnél kialakultak a bőrrák bizonyos fajtái. Ha Ön a bőrén bármilyen változást vagy bőrkínóvást észlel a terápia alatt vagy után, tájékoztassa kezelőorvosát.
- Néhány, infliximabbal kezelt reumatoid arthritises nőnél méhnyakrák alakult ki. A Remsima-t kapó nőknek, beleértve a 60 év felettieket is, kezelőorvosa javasolhatja, hogy rendszeresen résztvegyenek méhnyakrák szűrővizsgálaton.

## Tüdőbetegség vagy erős dohányzás

- Mielőtt Remsima-kezelést kap, közölje kezelőorvosával, ha krónikus obstruktív tüdőbetegségnek (COPD) nevezett betegségben szenved, vagy erős dohányos.
- A Remsima-val kezelt, krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő, vagy erős dohányos betegeknek lehet, hogy nagyobb a hajlamuk a rákos betegségek kialakulására.

## Idegrendszeri betegség

- Mielőtt Remsima-kezelést kap, közölje kezelőorvosával, ha Önnek volt valaha az idegrendszerét érintő problémája. Ilyen például a sclerosis multiplex, a Guillain-Barré-szindróma, ha Önnek szokott görcsrohama lenni, vagy látóideg-gyulladás állapítottak meg Önnél.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha idegrendszeri betegség tünetei jelentkeznek a Remsima-kezelés ideje alatt. Ilyen tünetek lehetnek a látásban bekövetkező változások, kéz- vagy lábgyengeség, teste bármely részén jelentkező zsibbadás vagy bizsergés.

## Rendellenes nyílások a bőrön

- Mielőtt Remsima-kezelést kap, közölje kezelőorvosával, ha bőrén rendellenes nyílások (fisztulák) vannak.

## Védőoltások

- Ha Ön mostanában kapott, vagy oltásra jegyezték elő tájékoztassa erről kezelőorvosát.
- A Remsima-kezelés megkezdése előtt meg kell kapnia az Önnek ajánlott védőoltásokat. A Remsima-kezelés ideje alatt kaphat bizonyos védőoltásokat, de csak olyanokat, amelyek nem

tartalmaznak élő kórokozót (olyan oltóanyagok, amelyek élő, de legyengített fertőző ágenszt tartalmaznak), mivel ezek fertőzéseket okozhatnak.

- Ha Ön a terhessége alatt Remsima-t kapott, akkor csecsemőjénél is nagyobb lehet az élő kórokozót tartalmazó védőoltás utáni fertőzés kialakulásának kockázata a születést követően legfeljebb 6 hónapig. Fontos, hogy tájékoztassa csecsemője kezelőorvosait és más egészségügyi szakembereket arról, hogy a terhessége alatt Remsima-t kapott, hogy eldönthessék, csecsemője mikor kaphat valamilyen védőoltást, beleértve az élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokat is, mint például a (a tuberkulózis megelőzésére alkalmazott) BCG-t. További információkért lásd a Terhesség és szoptatás részt.

#### Terápiás alkalmazású fertőző ágensek

- Ha Ön mostanában kapott, előjegyezték terápiás alkalmazású gyengített fertőző ágenssel történő kezelésre (mint pl. a hólyagrák kezelésére alkalmazott hólyagtöltés BCG-vel), tájékoztassa erről kezelőorvosát.

#### Műtétek és fogászati beavatkozások

- Közölje kezelőorvosával, ha Ön műtét vagy fogászati beavatkozás előtt áll!
- Tájékoztassa sebészt vagy fogorvosát, hogy Önt Remsima-val kezelik és mutassa meg a beteglelkeztető kártyáját.

#### Májproblémák

- Néhány, Remsima-val kezelt betegnél súlyos májproblémák fordultak elő.
- Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha májproblémák tünetei jelentkeznek a Remsima-kezelés ideje alatt. Ilyen tünetek lehetnek a bőr-, illetve a szem sárgasága, sötétbarna színű vizelet, fájdalom vagy duzzanat a gyomor jobb felső részén, ízületi fájdalom, bőrkiütés vagy láz.

#### Alacsony vörösvérsejtszám

- Néhány, Remsima-val kezelt betegnél előfordulhat, hogy a szervezet nem termel elegendő mennyiségű olyan vörösvérsejtet, amely segíti a fertőzések leküzdését vagy a vérzés csillapítását.
- Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha az alacsony vörösvérsejtszám tünetei jelentkeznek Önnél a Remsima-kezelés alatt. Ilyen tünetek lehetnek a tartós láz, a könnyen előforduló vérzés vagy véraláfutás, a bőr alatti vérzés okozta apró vörös vagy bíborszínű apró pöttyök vagy a sápadtság.

#### Immunrendszeri betegségek

- Néhány, Remsima-val kezelt betegnél előfordult, hogy a lupusznak nevezett immunrendszeri betegség tünetei jelentkeztek.
- Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha Önnél a lupusz tünetei jelentkeznek a Remsima-kezelés ideje alatt. Ilyen tünetek lehetnek az ízületi fájdalom vagy a napfényre érzékeny bőrkiütés az orcákon vagy a karokon.

#### **Gyermekek és serdülők**

A fenti információk gyermekekre és serdülőkre is vonatkoznak. Továbbá:

- TNF-gátló kezelésben - mint amilyen az infliximab is - részesült gyermekek és serdülők között előfordultak rosszindulatú daganatos esetek, köztük ritka típusúak is, melyek néhány esetben halállal végződtek.
- Az infliximab alkalmazása alatt, a felnőttekkel összehasonlítva, több Remsima-t kapó gyermeknél alakultak ki fertőzések.



- A gyermekeknek a Remsima-kezelés megkezdése előtt kell megkapniuk az ajánlott védőoltásokat. A Remsima-kezelésben részesülő gyermekek a Remsima-kezelés alatt kaphatnak egyidejűleg oltásokat is, de csak olyanokat, amelyek nem tartalmaznak élő kórokozót.

Gyermekeknél csak Crohn-betegség vagy kolitisz ulceróza kezelésére alkalmazható a Remsima. Ezeknek a gyermekeknek 6 éveseknek, vagy ennél idősebbeknek kell lenniük.

Amennyiben nem biztos abban, hogy a fentiek bármelyike vonatkozik-e Önre, beszéljen kezelőorvosával mielőtt Remsima-kezelést kap!

### **Egyéb gyógyszerek és a Remsima**

A gyulladásszerű betegségekben szenvedő betegek általában már kapnak gyógyszereket betegségük kezelésére. Ezek a gyógyszerek mellékhatásokat okozhatnak. Kezelőorvosa meg fogja Önnek mondani, mely egyéb gyógyszereket kell megtartania a Remsima-kezelés alatt.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a Crohn-betegség, kolitisz ulceróza, reumatoid arthritisz, spondilitisz ankilopoetika, arthritisz pszoriatika vagy pszoriázis (pikkelysömör) kezelésére használt egyéb gyógyszereit vagy a vény nélkül kapható gyógyszereket, mint például a vitaminok és a gyógynövénykészítmények.

Különösen fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét alkalmazza:

- Immunrendszerét befolyásoló gyógyszerek.
- Kineret (amely anakinrát tartalmaz). A Remsima és Kineret együttes alkalmazása tilos!
- Orencia (amely abataceptet tartalmaz). A Remsima és Orencia együttes alkalmazása tilos!

Remsima-kezelése alatt Önnek nem szabad élő kórokozót tartalmazó védőoltásokat kapnia. Ha a terhessége alatt Remsima-t kapott, tájékoztassa Remsima-kezeléséről csecsemője kezelőorvosát, és a többi, csecsemőjét gondozó egészségügyi szakembert, mielőtt csecsemője bármilyen védőoltást kap.

Amennyiben nem biztos abban, hogy a fentiek bármelyike vonatkozik-e Önre, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével a Remsima-kezelés előtt!

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

- Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. A Remsima-et terhesség alatt csak akkor szabad alkalmazni, ha azt kezelőorvosa az Ön esetében szükségesnek ítéli.
- Kerülje el a teherbeesést a Remsima-kezelés alatt és az utolsó kezelést követően még legalább 6 hónapig. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy ez idő alatt milyen fogamzásgátlást alkalmazzon.
- Ne szoptasson a Remsima-kezelés alatt, valamint az utolsó Remsima-kezelést követően még legalább 6 hónapig.
- Ha Ön terhessége alatt Remsima-t kapott, akkor a csecsemője nagyobb fertőzésveszélynek lehet kitéve.
- Fontos, hogy tájékoztassa csecsemője kezelőorvosait és más egészségügyi szakembereket az Ön Remsima-kezeléséről, mielőtt csecsemője bármilyen védőoltást kap. Ha Ön a terhessége alatt Remsima-t kapott, csecsemőjénél a születést követő 6 hónapon belül (a tuberkulózis megelőzésére alkalmazott) BCG-védőoltás alkalmazása súlyos szövődményekkel, akár halállal járó fertőzést okozhat. Csecsemője a születését követő 6 hónapon belül nem kaphat élő kórokozót tartalmazó védőoltásokat, például BCG-t. További információért lásd Védőoltások részt.
- A terhesség alatt infliximabbal kezelt nők csecsemőinél jelentős mértékben csökkent fehérvérsejtszámról számoltak be. Ha csecsemőjénél folytonosan láz és fertőzések lépnek fel, azonnal forduljon csecsemője kezelőorvosához.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**  
Nem valószínű, hogy a Remsima befolyásolja-e a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha fáradtnak érzi magát, szédül vagy rosszul van a Remsima-kezelést követően, ne vezessen és ne üzemeltessen semmilyen gépet.

### **A Remsima nátriumot tartalmaz**

A Remsima kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”. Mielőtt azonban Ön megkapja a Remsima-t, azt nátrium-tartalmú oldattal készítik el. Beszéljen kezelőorvosával, ha Ön alacsony sótartalmú étrendet tart.

## **3. Hogyan kell alkalmazni a Remsima-t?**

### **Reumatoid artritisz**

A szokásos adag 3 mg testtömegkilogrammonként.

### **Pszoriázisos artritisz, spondilitisz ankilopoetika (Bechterew kór), pszoriázis, kolitisz ulceróza, Crohn-betegség**

A szokásos adag 5 mg testtömegkilogrammonként.

### **Hogyan adják be a Remsima-t**

- A Remsima-t a kezelőorvosa, vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni Önnek.
- Kezelőorvosa, vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja elkészíteni a gyógyszert, amit Ön infúzióban kap meg.
- A gyógyszert infúzióban (cseppinfúzió) fogják beadni Önnek (2 óra alatt) egyik vénáján keresztül, ami általában az egyik karban található. A harmadik infúzió után kezelőorvosa dönthet úgy, hogy az Ön Remsima adagját 1 óra alatt adja be Önnek.
- Ellenőrizni fogják az Ön állapotát a Remsima adagolása idején és 1-2 órával azt követően.

### **Mennyi Remsima-t adnak be**

- Kezelőorvosa dönti el milyen adagban és milyen gyakran fogja kapni a Remsima-t. Ez a betegségtől, a testsúlyától függ majd, és attól, hogyan reagál a Remsima-kezelésre.
- Az alábbi táblázat mutatja, hogy az első adagot követően milyen gyakran fogja kapni ezt a gyógyszert.

2. adag	2 héttel az 1. adag után
3. adag	6 héttel az 1. adag után
További adagok	Minden 6.- 8. héten, a betegségtől függően

### **Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél**

Crohn-betegség vagy kolitisz ulceróza miatt kezelt (6 éves vagy idősebb) gyermekek esetében az ajánlott adag ugyanaz, mint felnőtteknél.

### **Ha az előírtnál több Remsima-t kapott**

Ezt a gyógyszert kezelőorvosa, vagy a nővér adja be Önnek, ebből adódóan nem valószínű, hogy a kelleténél többet kap. A Remsima túladagolásának nincs ismert mellékhatása.

### **Ha elfelejtette vagy lekészte Remsima infúzióját**

Ha elfelejtette, vagy lekészte a Remsima beadásának időpontját, minél előbb kérjen egy új időpontot.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

#### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe, illetve közepes fokú. Néhány beteg azonban súlyos mellékhatásokat tapasztalhat, amelyek kezelést tehetnek szükségessé. A mellékhatások az Ön Remsima-kezelésének befejezését követően is jelentkezhetnek.

**Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a következők bármelyikét észleli:**

- **Allergiás reakcióra utaló tünetek**, például az arc, ajak, száj vagy torok duzzanata, mely nyelési vagy légzési nehézséget okozhat, bőrkiütés, csalánkiütés, a kéz, láb vagy boka duzzanata. Az allergiás reakciók közül néhány súlyos vagy életveszélyes is lehet. Az allergiás reakció az injekció beadása után 2 órán belül vagy később alakulhat ki. Az egyéb allergiás mellékhatások az injekció beadását követő 12 napig kialakulhat, például fájdalom az izmokban, láz, ízületi vagy állkapocsfájdalom, torok- vagy fejfájás.
- **Szívproblémára utaló tünetek**, például kellemetlen mellkasi érzés vagy fájdalom, fájdalom a karban, hasi fájdalom, légszomj, szorongás, szédülés, szédülés, ájulás, izzadás, hányinger (émelygés), hányás, gyors szívdobogás vagy kalapálás érzése a mellkasban, lassú vagy szapora szívverés, és a lábak duzzanata.
- **Fertőzésre utaló tünetek (beleérve a tbc-t)**, például láz, fáradtságérzés, köhögés, amely tartós lehet, légszomj, influenza-szerű tünetek, testsúlycsökkenés, éjszakai izzadás, hasmenés, kisebésedés, gennygyülem a bélben vagy a végbél körül (tályog), fogproblémák vagy vizeletkor jelentkező égő érzés.
- **Daganatos megbetegedésre utaló lehetséges tünetek**, köztük, de nem kizárólag a nyirokcsomók duzzanata, súlycsökkenés, láz, szokatlan bőrelváltozások, az anyajegyek vagy a bőr színének megváltozása vagy szokatlan hüvelyi vérzés.
- **Tüdőproblémákra utaló tünetek**, például köhögés, légzési nehézség vagy mellkasi szorítás.
- **Idegrendszeri problémára utaló tünetek (beleértve a szemproblémákat)**, például sztrók tünetei (az arc, a kar vagy a láb általában egy oldalon fellépő hirtelen zsibbadása vagy gyengesége; hirtelen kialakuló zavartság, beszélesi- vagy beszédértési nehézség; egyik vagy mindkét szemben jelentkező látászavar, járászavar, szédülés, egyensúlyvesztés vagy koordinációs zavar vagy erős fejfájás), görcsrohamok, a test bármely részén jelentkező bizsergés/zsibbadás, vagy kéz- vagy lábgyengeség, a látásban bekövetkező változások, például kettős látás vagy más szemproblémák.
- **Májproblémákra utaló tünetek** (beleértve a hepatitisz B-fertőzést is, ha Önnek korábban hepatitisz B-fertőzése volt), például a bőr- illetve a szem sárgasága, sötétbarna színű vizelet vagy duzzanat a gyomor jobb felső részén, ízületi fájdalom, bőrkiütés vagy láz.
- **Az immunrendszeri betegségekre utaló tünetek**, például ízületi fájdalom vagy napfényre érzékeny bőrkiütés az orcákon vagy karokon (lupusz) vagy köhögés, légszomj, láz vagy bőrkiütés (szarkoidózis).
- **Alacsony vörsejtszámra utaló tünetek**, például tartós láz, könnyen előforduló vérzés, illetve véraláfutás, bőr alatti vérzés okozta vörös vagy bíborszínű apró pöttyök vagy sápadtság.
- **Súlyos bőrproblémákra utaló tünetek**, például a törzsön megjelenő vöröses, céltáblaszerű foltok vagy körkörös bőrelváltozások, amelyeknek közepén gyakran hólyag van, kiterjedt bőrhámlás és bőrleválás, száj-, torok-, orr-, nemi szervi- és szemfekély, vagy apró, gennyel telített dudorok, amelyek az egész testre kiterjedhetnek. Ezeket a bőrtüneteket láz kísérheti.

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha fentiek közül bármelyiket észleli.

Az alábbi mellékhatásokat a Remsima alkalmazásával összefüggésben figyelték meg:

**Nagyon gyakori:** 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet

- Hasi fájdalom, hányinger
- vírusfertőzések, például herpesz vagy influenza
- felső légúti fertőzések, például orrmelléküreg-gyulladás
- fejfájás

- infúzió okozta mellékhatás
- fájdalom.

**Gyakori:** 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- A máj működésének megváltozása, emelkedett májenzimértékek (véréből mutatható ki)
- tüdő vagy mellkasi fertőzés, például hörghurut vagy tüdőgyulladás
- légzési nehézség vagy fájdalmas légzés, mellkasi fájdalom
- gyomor- vagy bélvérzés, hasmenés, emésztési zavar, gyomorégés, székrekedés
- csalánkiütés, viszkető bőrkiütés vagy bőrszárazság
- egyensúlyzavarok vagy szédülés
- láz, fokozott izzadás
- keringési problémák, például alacsony vagy magas vérnyomás
- véraláfutások, hóhullám vagy orrvérzés, melegségérzés, a bőr kivörösödése (kipirulás)
- fáradtság- vagy gyengeségérzés
- bakteriális fertőzések, például vérmérgezés, tályog vagy bőrfertőzés (cellulitisz)
- a bőr fertőzése gomba miatt
- vérrel kapcsolatos problémák, például vérszegénység vagy alacsony fehérvérsejtszám
- nyirokcsomó-duzzanat
- depresszió, alvási problémák
- szemproblémák, például vörös szem és fertőzés
- szapora szívverés (tahikardia) vagy szívdobogásérzés
- ízületek, izmok vagy a hát fájdalma
- húgyúti fertőzések
- pikkelysömör, bőrproblémák, például ekcéma és hajhullás
- az infúzió beadásának helyén jelentkező reakciók, például fájdalom, duzzanat, bőrpír, vagy viszketés
- hidegrázás vagy folyadék felgyülemzése a bőr alatt, mely duzzanatot okoz
- zsibbadás vagy bizsergés.

**Nem gyakori:** 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- Keringési elégtelenség, véna duzzanat
- a vérereken kívül felgyülemlett vér (hematóma) vagy véraláfutás
- bőrproblémák, például hólyagképződés, szemölcsök, a bőr rendellenes elszíneződése vagy pigmentációja, az ajkak duzzanata vagy a bőr megvastagodása vagy kivörösödött-, pikkelyes- és hámló bőr
- súlyos allergiás reakciók (például anafilaxia), lupusznak nevezett immunrendszeri betegség, allergiás reakciók idegen fehérjékre
- elhúzódó sebgyógyulás
- májduzzanat (májgyulladás), epehólyag-duzzanat, májkárosodás
- feledékenység, ingerlékenység, zavartság, idegesség
- szemproblémák, például homályos vagy csökkent látás, duzzadt szem vagy árpa
- szívelégtelenség vagy annak rosszabbodása, alacsony szívritmus
- ájulás
- görcsök, idegrendszeri problémák
- a vastagbél kilyukadása vagy bélelzáródás, hasi fájdalom vagy görcs
- hasnyálmirigy-gyulladás
- gombás fertőzések, például élesztőgomba-fertőzés vagy gombás körömfertőzés,
- tüdőproblémák (például vizenyő)
- folyadékgyülem a tüdő körül (mellúri folyadékgyülem)
- a légutak beszűkülése a tüdőben, ami légzési nehézséget okoz
- a tüdő hártályának gyulladása, ami éles mellkasi fájdalmat okoz és légzést rosszabbodik (pleuritisz)
- fertőző gümőkór (tuberkulózis)

- vesefertőzések
- alacsony vérlemezkeszám, magas fehérvérsejtszám, véraláfutás vagy fekete és kék foltok
- hüvelyi fertőzések
- a saját szervezet elleni „antitesteket” kimutató vérvizsgálati eredmények.
- 

**Ritka:**1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- A vér rákos megbetegedésének egyik fajtája (limfóma)
- a vér nem szállít elegendő oxigént szervezetének, keringési problémák, például az erek szűkülete
- az agyat borító hártya gyulladása (agyhártyagyulladás)
- fertőzések a legyengült immunrendszer miatt
- hepatitisz B vírus fertőzés, ha Önnek korábban hepatitisz B vírusfertőzése volt
- májgyulladás, immunrendszeri probléma miatt (autoimmun hepatitisz)
- a bőr vagy a szem sárgasága májprobléma miatt
- rendellenes szövetduzzanat vagy –növekedés
- súlyos allergiás reakció, amely eszméletvesztést okozhat és életveszélyes is lehet (anafilaxiás sokk)
- a kis erek duzzanata (érgyulladás)
- immunrendszeri betegségek, melyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (például szarkoidózis)
- immunsejtek felgyülemzése gyulladással immunválasz következtében (granulomatosis elváltozások)
- érdeklődés hiány, érzelem hiány
- súlyos bőrproblémák, például toxikus epidermális nekrolízis, Stevens-Johnson-szindróma és gennyel telt hólyagos bőrküetés (akut generalizált exanthémás pustulosis),
- egyéb bőrproblémák, például erythema multiforme, hólyagok és hámló bőr vagy kelések (furunkulózis)
- súlyos idegrendszeri betegségek, például myelitis transversa, sclerosis multiplex-szerű megbetegedés, látóideg-gyulladás és Guillain-Barré-szindróma
- a szem gyulladása, ami a látás változását okozhatja, beleértve a vakságot is
- folyadékgyülem a szívburokban
- súlyos tüdőproblémák (például intersticiális tüdőbetegség)
- melanóma (a bőrrák egy típusa)
- méhnyakrák
- alacsony vérsejtszám, beleértve a fehérvérsejtek számának jelentős csökkenését is
- a bőr alatti vérzés okozta vörös vagy bíborszínű apró pöttyök
- rendellenes vérfehérje érték, amelyet „komplement faktornak” neveznek, és az immunrendszer részét képezi
- lichenoid reakciók (viszkető vöröseslila bőrküetések és/vagy fonalszerű fehéresszürke vonalak a nyálkahártyákon).

**Nem ismert:**a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

- Rákos megbetegedés gyermekeknél és felnőtteknél
- egy ritkán előforduló, főleg tizenéves fiúkat vagy fiatal férfiakat érintő vérrák (hepatosplenikus T-sejtes limfóma)
- májelégtelenség
- Merkel-sejtes karcinóma (a bőrrák egy típusa)
- Kaposi-szarkóma, a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés. A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában
- a dermatomiozitisnek nevezett állapot súlyosbodása (tünete az izomgyengeséggel együttjáró bőrküetés)
- szívinfarktus

- agyi érkatasztrófa (sztrók)
- átmeneti látásvesztés az infúzió alatt vagy a beadástól számított 2 órán belül
- élő kórokozót tartalmazó védőoltás okozta fertőzés a legyengült immunrendszer miatt.

### **További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél**

Néhány különbség mutatkozott Crohn-betegség miatt infliximabot kapott gyermekeknél előforduló mellékhatásokban a Crohn-betegség miatt infliximabot kapott felnőttekkel összehasonlítva. A gyermekeknél gyakrabban előforduló mellékhatások: alacsony vörösvértestszám (vérszegénység), vér a székletben, alacsony összes fehérvérsejtszám (leukopénia), bőrvörösség vagy kivörösödés (kipirulás), vírusfertőzések, a fertőzések ellen fellépő fehérvérsejtek alacsony száma (neutropénia), csonttörés, bakteriális fertőzés és a légutak allergiás reakciói.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Remsima-t tárolni?**

A Remsima-t általában az egészségügyi személyzet fogja tárolni. A tárolás követelményei, melyeket jó, ha tud, a következők:

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2°C - 8°C) tárolandó.
- Ez a gyógyszer az eredeti dobozában hűtőszekrényen kívül is tárolható legfeljebb 25°C-on, egyszer 6 hónapos időtartamig, az eredeti lejárati dátumot nem meghaladó ideig. Ebben az esetben ne tegye újra vissza a hűtött tárolóba. Írja rá az új lejárati időt a dobozra, megadva az évet/hónapot/napot. Dobja ki ezt a gyógyszert, ha az új lejárati időn belül vagy a dobozra nyomtatott lejárati időn belül (amelyik előbb van) nem került felhasználásra.
- A Remsima infúzió elkészítésekor annak mielőbbi felhasználása javasolt (3 órán belül). Az oldatot csíra-mentes körülmények közötti elkészítése esetén azonban, azt hűtőben, 2°C - 8°C-on legfeljebb 60 napig, valamint a hűtőből történő kivétel követően további 24 órán 25°C-on keresztül lehet tárolni.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha elszíneződött vagy részecskék találhatók benne.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Remsima?**

- A készítmény hatóanyaga az infliximab. Egy injekciós üveg 100 mg infliximabot tartalmaz. Elkészítés után az oldat milliliterenként 10 mg infliximabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: szacharóz, poliszorbát 80, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát és dinátrium-foszfát-dihidrát.

### **Milyen a Remsima külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Remsima injekciós üvegben kerül forgalomba, amely tartalmazza a port az oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz. A por fehér színű.

A Remsima-t 1, 2, 3, 4 vagy 5 injekciós üveget tartalmazó csomagolásban forgalmazzák.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelem kerül kereskedelmi forgalomba.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**  
Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Magyarország

**Gyártó**

Millmount Healthcare Ltd.  
Block 7  
City North Business Campus  
Stamullen, Co. Meath K32 YD60  
Írország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

Celltrion Healthcare Belgium BVBA  
Tél/Tel: + 32 1528 7418

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

Celltrion Healthcare Belgium BVBA  
Tél/Tel: + 32 1528 7418

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

Orion Pharma A/S  
Tlf: + 45 86 14 00 00

**Malta**

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

**Deutschland**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493

**Nederland**

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  
Tel: +31 20 888 7300

**Eesti**

Orion Pharma Eesti OÜ  
Tel: + 372 6 644 550

**Norge**

Orion Pharma AS  
Tlf: + 47 40 00 42 10

**Ελλάδα**

BIANEE A.E.  
Τηλ: +30 210 8009111 – 120

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

**Portugal**

CELLTRION HEALTHCARE FRANCE SAS  
Tel: +33 (0)1 71 25 27 00

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

**România**

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

**Ireland**

Celltrion Healthcare Ireland Limited  
Tel: +353 1 223 4026

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.  
Tel: +39 0247 927040

**Suomi/Finland**

Orion Pharma  
Puh/Tel: + 358 10 4261

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ: + 357 22741741

**Sverige**

Orion Pharma AB  
Tel: + 46 8 623 64 40

**Latvija**

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

**United Kingdom**

Celltrion Healthcare United Kingdom Limited  
Tel: +44 (0)1753 396922

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma {ÉÉÉÉ.hónap}**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján  
<http://www.ema.europa.eu> található.



-----  
Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Remsima-kezelésben részesülő betegnek át kell adni a beteglemezeltető kártyát.

### **A készítmény felhasználására, kezelésére vonatkozó útmutatások - tárolási körülmények**

2°C – 8°C-on tárolandó.

A Remsima legfeljebb 25°C-on, egyszer 6 hónapos időtartamig tárolható, az eredeti lejárat dátumot nem meghaladó ideig. Az új lejárat dátumot rá kell írni a dobozra. A Remsima-t a hűtőből történt kivételt követően tilos visszatenni a hűtött tárolóhelyre.

### **A készítmény felhasználására, kezelésére vonatkozó útmutatások – oldás, hígítás és beadás**

A biológiai gyógyszerek követhetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény kereskedelmi nevét és gyártási számát egyértelműen dokumentálni kell.

1. Ki kell számítani az adagot és az ehhez szükséges Remsima injekciós üvegek számát. Minden Remsima injekciós üveg 100 mg infliximabot tartalmaz. Ki kell számítani a feloldott Remsima szükséges össztérfogatát.
2. Minden egyes Remsima injekciós üveg tartalmát aseptikus körülmények között 10 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani, 21-gauge (0,8 mm) vagy ennél kisebb átmérőjű tűvel felszerelt fecskendő segítségével. A lepattintható tetőt el kell távolítani az injekciós üvegről, és a tetejét 70%-os alkoholos vattával le kell törölni. A fecskendő tűt be kell szúrni az injekciós üvegbe a gumidugó közepén keresztül, és az injekcióhoz való víz sugarát az injekciós üveg falára kell irányítani. Az injekciós üveg forgatásával, gyengéd körkörös mozdulattal össze kell keverni az oldatot, ezzel elősegítve a liofilizált por oldódását. A túl hosszas vagy erőteljes keverés kerülendő. **TILOS AZ INJEKCIÓS ÜVEGET RÁZNI!** Az oldat készítésekor habzás előfordulhat. Az elkészült oldatot 5 percig állni kell hagyni. Az oldatnak színtelen-halványsárgának és opaleszkálónak kell lennie. Az oldatban néhány apró áttetsző részecske lehet, mivel az infliximab egy fehérje. Az oldatot tilos felhasználni, ha átlátszatlan részecskéket, elszíneződést tapasztal, vagy ha idegen anyagból származó szemcsék is láthatóak.
3. A feloldott Remsima-oldatból szükséges mennyiséget 250 ml végleges térfogatra kell hígítani 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid infúziós oldattal. A feloldott Remsima-oldatot tilos bármilyen más oldószerrel hígítani. A hígítást úgy végezze el, hogy a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid infúziós oldat 250 ml-es üvegpalackjából vagy infúziós tasakjából akkora térfogatnyi fiziológiás sóoldatot kell eltávolítani, amely megegyezik a feloldott Remsima-oldat térfogatával. A feloldott Remsima-oldatból szükséges térfogatot lassan kell a 250 ml-es infúziós palackhoz vagy tasakhoz adni, és óvatosan össze kell keverni. A 250 ml-t meghaladó mennyiségeknél nagyobb infúziós tasakot (pl.: 500 ml, 1000 ml) vagy több, 250 ml-es infúziós tasakot kell használni annak érdekében, hogy az infúziós oldat koncentrációja ne haladja meg a 4 mg/ml-t. Amennyiben a feloldást és hígítást követően az infúziós oldatot hűtve tárolják, meg kell várni, hogy az a 4. lépés (infúzió) előtt szobahőmérsékleten 3 óra alatt 25°C-ossá váljon. A 24 órán túli 2°C – 8°C-on történő tárolás csak a Remsima infúziós tasakban történő elkészítésére vonatkozik.
4. Az infúziós oldatot nem lehet az ajánlott infúziós időnél rövidebb idő alatt beadni (lásd 3 pont). Csak olyan infúziós szerelék lehet használni, amelyikben steril, nem pirogén, alacsony fehérjekötő filter található (pórusméret 1,2 mikrométer vagy kisebb). Mivel tartósítószer nem tartalmaz, az infúziós oldat beadását minél hamarabb meg kell kezdeni, az oldást és hígítást követő 3 órán belül. Amennyiben nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználó felelős az alkalmazást megelőző tárolási időtartamért és körülményekért, és ez általában nem lehet

hosszabb, mint 24 óra 2 °C – 8 °C hőmérsékleten, kivéve, ha a fel oldást/ hígítást ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között végezték. Semennyi megmaradt infúziós oldatot sem szabad tárolni későbbi felhasználás céljából.

5. A Remsima-t meg kell vizsgálni beadás előtt, hogy nem látható-e benne szemcsés anyag vagy nem színeződött-e el. Amennyiben opálos részecskék láthatók, vagy idegen anyag, illetve elszíneződés tapasztalható, az oldatot nem szabad felhasználni.
6. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Remsima 120 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben infliximab

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosa egy beteglemezeltető kártyát is adni fog Önnek, amely olyan fontos biztonsági információkat tartalmaz, melyeket Önnek ismernie kell Remsima-kezelésének megkezdése előtt és annak ideje alatt.
- Amikor új kártyát kezd, kérjük, tartsa meg ezt a kártyát referenciaként az Remsima utolsó adagja után még 4 hónapig.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Remsima és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Remsima alkalmazása előtt
3. Hogyan kell a Remsima-t alkalmazni?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Remsima-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Használati utasítás

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Remsima és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Remsima hatóanyaga az infliximab. Az infliximab egy monoklonális ellenanyag – egy olyan fehérjeféle, amely a szervezetben egy bizonyos célponthoz kötődik, amelyet tumornekrózis faktornak (TNF) neveznek.

A Remsima a „TNF-gátlók” családjába tartozó gyógyszer. Felnőtteknél a következő gyulladásos betegségek esetén alkalmazzák:

- reumás ízületi gyulladás (reumatoid artritisz),
- pikkelysömörrel járó ízületi gyulladás (pszoriázisos artritisz),
- spondilitisz ankilopoetika (Bechterew kór),
- pikkelysömör (pszoriázis)
- Crohn-betegség,
- fekélyes vastagbélgyulladás (kolitisz ulcerózában).

A Remsima a hatását úgy fejt ki, hogy kizárólag csak a TNF-alfához kötődik, és gátolja annak működését. A TNF-alfa szerepet játszik a gyulladásos folyamatokban így ennek gátlása révén csökkenteni lehet a gyulladást szervezetében.

#### **Reumatoid artritisz**

A reumatoid artritisz az ízületek gyulladásos betegsége. Ha Önnek aktív reumatoid artritisze van, először más gyógyszereket fog kapni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, Remsima-et

fog kapni egy másik, metotrexát nevű gyógyszerrel kombinálva:

- a betegsége által okozott tünetek és panaszok csökkentésére,
- az ízületeit érintő károsodás lelassítására,
- fizikai funkcióinak javítására.

### **Pszoriázisos artritisz**

A pszoriázisos artritisz az ízületek gyulladós betegsége, általában pszoriázissal kísérvé. Ha Ön aktív pszoriázisos artritiszben szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, Remsima-t fog kapni:

- a betegsége által okozott tünetek és panaszok csökkentésére,
- az ízületei károsodásának lelassítására,
- fizikai funkcióinak javítására.

### **Spondilitisz ankilopoetika (Bechterew kór)**

A spondilitisz ankilopoetika a gerincoszlop gyulladós betegsége. Ha Ön spondilitisz ankilopoetikában szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, Remsima-t fog kapni:

- a betegsége által okozott tünetek és panaszok csökkentésére,
- fizikai funkcióinak javítására.

### **Pszoriázis**

A pszoriázis a bőr gyulladós betegsége. Ha Ön közepesen súlyos-súlyos plakkos pszoriázisban szenved, először más gyógyszereket vagy kezelést, például fénykezelést fog kapni. Ha ezek a gyógyszerek vagy kezelések nem hatnak megfelelően, Remsima-t fog kapni a betegsége által okozott tünetek és panaszok csökkentésére.

### **Kolitisz ulceróza**

A kolitisz ulceróza a belek gyulladós megbetegedése. Ha Ön kolitisz ulcerózában szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, Remsima-t fog kapni betegségének kezelésére.

### **Crohn-betegség**

A Crohn-betegség a belek gyulladós megbetegedése. Ha Önnek Crohn-betegsége van, először más gyógyszereket fog kapni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, Remsima-t fog kapni:

- aktív Crohn-betegsége kezelésére,
- fisztulái (a bélből a bőr felszínére vezető rendellenes nyílások) számának csökkentésére, melyek nem reagáltak más gyógyszeres kezelésre vagy műtétre.

## **2. Tudnivalók a Remsima alkalmazása előtt**

### **Önnek tilos Remsima-t alkalmaznia, ha**

- allergiás az infliximabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- allergiás egérből származó fehérjékre,
- tuberkulózis (tbc), vagy más súlyos fertőzése van, mint például a tüdőgyulladás vagy a vérmérgezés (a vér súlyos bakteriális fertőzése),
- közepes vagy súlyos fokú szívelégtelenségben szenved.

Ne alkalmazza a Remsima-t, ha Önre igaz a fentiek bármelyike! Amennyiben nem biztos benne, beszéljen kezelőorvosával a Remsima beadása előtt!

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Remsima -kezelés előtt vagy a kezelés alatt beszéljen kezelőorvosával, amennyiben:

### Korábban már kapott infliximabot tartalmazó gyógyszeres kezelést

- Közölje kezelőorvosával, amennyiben korábban már kapott infliximabot tartalmazó gyógyszeres kezelést és most újrakezd.
- Amennyiben az infliximab-kezelése több mint 16 héten át megszakadt, akkor a kezelés újrakezdésekor az allergiás reakciók kialakulásának magasabb a kockázata.

### Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók

- Néhány olyan beteg, akinek az infliximabot a bőr alá adták be, a beadás helyén bőrreakciókat tapasztalt. Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók jelei a következők lehetnek: bőrpír, fájdalom, viszketés, duzzanat, a bőr megkeményedése, bevérzés, vérzés, hideg érzet a bőrön, bizsergő érzés, irritáció, bőrkiütés, fekély, csalánkiütés, hólyagok és heg az injekció beadásának helyén.
- A legtöbb ilyen reakció enyhe vagy mérsékelt fokú és a legtöbb esetben egy napon belül magától megszűnik.

### Fertőzések

- Mielőtt Remsima-kezelést kap, közölje kezelőorvosával, ha Ön valamilyen fertőzésben szenved, még akkor is, ha az nagyon enyhe.
- Mielőtt Remsima-kezelést kap, mondja el kezelőorvosának, ha valaha olyan területen élt, vagy olyan helyre utazott, ahol a hisztoplazmózis, kokcidiomikózis vagy blasztomikózis nevű fertőzések gyakoriak. Ezeket a fertőzéseket speciális gombafélék okozzák, melyek megtámadhatják a tüdejét vagy teste egyéb részeit.
- Ön esetleg könnyebben kaphat fertőzést az infliximab-kezelés alatt. Amennyiben Ön 65 éves vagy ennél idősebb, ez a kockázat fokozottabb.
- Ezek a fertőzések lehetnek súlyosak, mint például a tuberkulózis; a vírusok, gombák, baktériumok által okozott fertőzések, vagy egyéb, a környezetben található organizmusok és a szepszis, melyek életveszélyesek lehetnek.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a Remsima-kezelés alatt fertőzés tünetei jelentkeznek Önnél. Ilyen tünetek például a láz, a köhögés, az influenza-szerű tünetek, a rossz közérzet, a kipirult vagy forró bőr, sebek vagy a fogászati problémák. Kezelőorvosa javasolhatja a Remsima-kezelés átmeneti felfüggesztését.

### Tuberkulózis (tbc)

- Nagyon fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha Önnek valaha tuberkulózisa volt, vagy ha Ön olyan személlyel került közeli érintkezésbe, akinek tuberkulózisa volt vagy van.
- Kezelőorvosa szűrővizsgálatot fog végezni, hogy megállapítsa, van-e Önnek tuberkulózisa. Az infliximabbal kezelt betegeknel tuberkulózis esetekről számoltak már be, még olyan betegeknel is, akiket már kezeltek tuberkulózis elleni gyógyszerekkel. E vizsgálatok elvégzését kezelőorvosa rá fogja írni az Ön beteglemlékeztető kártyájára.
- Ha kezelőorvosa úgy találja, hogy Ön tuberkulózisra nézve veszélyeztetett, Remsima-kezelése megkezdése előtt lehet, hogy tuberkulózis elleni gyógyszereket kap.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a tuberkulózis tünetei jelentkeznek a Remsima-kezelés ideje alatt. Ilyen tünetek lehetnek a tartós köhögés, testsúlycsökkenés, fáradtság, láz, éjszakai izzadás.

### Hepatitisz B-vírus

- Tájékoztassa kezelőorvosát a Remsima-kezelés megkezdése előtt, ha Ön a hepatitisz B-vírus hordozója, illetve hepatitisz B-vírus okozta májgyulladásban szenvedett!
- Közölje kezelőorvosával, ha úgy véli, hogy fennállhat Önnél a hepatitisz B-vírus okozta májgyulladás kórokozójával történő fertőződés kockázata!
- Kezelőorvosának vizsgálnia kell, hogy Ön fertőzött-e hepatitisz B-vírussal.

- A TNF-gátló gyógyszerekkel történő kezelés, mint amilyen a Remsima is, újra aktiválhatja a hepatitisz B vírusát azoknál, akik e vírus hordozói, és ez egyes esetekben életveszélyes lehet.
- Ha a hepatitisz B vírusának újraaktiválódását tapasztalja, szükség lehet arra, hogy kezelőorvosa leállítsa a kezelést, és gyógyszereket adhat, például hatásos antivírusos készítményt vagy támogató kezelést.

### Szívproblémák

- Közölje kezelőorvosával, ha Ön bármilyen szívproblémában szenved, mint például az enyhe fokú szívelégtelenség.
  - Kezelőorvosa szoroson ellenőrizni fogja az Ön szív működését.
- Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a Remsima-kezelés alatt új tünetei jelentkeznek vagy a meglévő szívpanaszai rosszabbodnak. Ilyen tünetek lehetnek a légszomj vagy lábdagadás.

### Daganat és limfóma

- Mielőtt Remsima-kezelést kap, közölje kezelőorvosával, ha Önnek volt limfómája (a vér egyfajta rákos betegsége) vagy bármilyen más rákos betegség.
- A súlyos fokú, hosszú ideje fennálló reumatoid artritiszben szenvedő betegeknél lehet, hogy nagyobb a limfóma kialakulásának kockázata.
- A Remsima-kezelésben részesülő betegeknél megnövekedhet a limfóma vagy más rákos betegség kialakulásának az esélye.
- Néhány TNF-gátlóval, köztük infliximabbal kezelt betegnél kialakult a rák egyik ritka formája, melyet hepatoszplenikus T-sejtes limfómának neveznek. E betegek többsége tizenéves fiú vagy fiatal férfi volt, és többségük Crohn-betegségben vagy kolitisz ulcerózában szenvedett. A rák ezen típusa általában halálos kimenetelű volt. E betegek majdnem mindegyikét azathiopirin- vagy 6-merkaptopurin tartalmú gyógyszerrel kezelték is a TNF-gátlókon kívül.
- Néhány, infliximabbal kezelt betegnél kialakultak a bőrrák bizonyos fajtái. Ha Ön a bőrén bármilyen változást vagy bőrkínóvást észlel a terápia alatt vagy után, tájékoztassa kezelőorvosát.
- Néhány, infliximabbal kezelt rheumatoid arthritises nőnél méhnyakrák alakult ki. A Remsima-t kapó nőknek, beleértve a 60 év felettieket is, kezelőorvosa javasolhatja, hogy rendszeresen résztvegyenek méhnyakrák szűrővizsgálaton.

### Tüdőbetegség vagy erős dohányzás

- Mielőtt Remsima-kezelést kap, közölje kezelőorvosával, ha krónikus obstruktív tüdőbetegségnek (COPD) nevezett betegségben szenved, vagy erős dohányos.
- A Remsima-val kezelt, krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő, vagy erős dohányos betegeknél lehet, hogy nagyobb a hajlamuk a rákos betegségek kialakulására.

### Idegrendszeri betegség

- Mielőtt Remsima-kezelést kap, közölje kezelőorvosával, ha Önnek volt valaha az idegrendszerét érintő problémája. Ilyen például a sclerosis multiplex, a Guillain-Barré-szindróma, ha Önnek szokott görcsrohama lenni, vagy látóideg-gyulladás állapítottak meg Önnél.
- Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha idegrendszeri betegség tünetei jelentkeznek a Remsima-kezelés ideje alatt. Ilyen tünetek lehetnek a látásban bekövetkező változások, kéz- vagy lábgyengeség, teste bármely részén jelentkező zsibbadás vagy bizsergés.

### Rendellenes nyílások a bőrön

- Mielőtt Remsima-kezelést kap, közölje kezelőorvosával, ha bőrén rendellenes nyílások (fisztulák) vannak.

## Védőoltások

- Ha Ön mostanában kapott, vagy oltásra jegyezték elő tájékoztassa erről kezelőorvosát.
- A Remsima-kezelés megkezdése előtt meg kell kapnia az Önnek ajánlott védőoltásokat. A Remsima-kezelés ideje alatt kaphat bizonyos védőoltásokat, de csak olyanokat, amelyek nem tartalmaznak élő kórokozót (olyan oltóanyagok, amelyek élő, de legyengített fertőző ágenszt tartalmaznak), mivel ezek fertőzéseket okozhatnak.
- Ha Ön a terhessége alatt Remsima-t kapott, akkor csecsemőjénél is nagyobb lehet az élő kórokozót tartalmazó védőoltás utáni fertőzés kialakulásának kockázata a születést követően legfeljebb 6 hónapig. Fontos, hogy tájékoztassa csecsemője kezelőorvosait és más egészségügyi szakembereket arról, hogy a terhessége alatt Remsima-t kapott, hogy eldönthessék, csecsemője mikor kaphat valamilyen védőoltást, beleértve az élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokat is, mint például a (a tuberkulózis megelőzésére alkalmazott) BCG-t. További információkért lásd a Terhesség és szoptatás részt.

## Terápiás alkalmazású fertőző ágensek

- Ha Ön mostanában kapott, vagy előjegyezték terápiás alkalmazású gyengített fertőző ágenssel történő kezelésre (mint pl. a hólyagrák kezelésére alkalmazott hólyagtöltés BCG-vel), tájékoztassa erről kezelőorvosát.

## Műtétek és fogászati beavatkozások

- Közölje kezelőorvosával, ha Ön műtét vagy fogászati beavatkozás előtt áll!
- Tájékoztassa sebészt vagy fogorvosát, hogy Önt Remsima-val kezelik és mutassa meg a beteglelékeztető kártyáját.

## Májproblémák

- Néhány, Remsima-val kezelt betegnél súlyos májproblémák fordultak elő.
- Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha májproblémák tünetei jelentkeznek a Remsima-kezelés ideje alatt. Ilyen tünetek lehetnek a bőr-, illetve a szem sárgasága, sötétbarna színű vizelet, fájdalom vagy duzzanat a gyomor jobb felső részén, ízületi fájdalom, bőrkiütés vagy láz.

## Alacsony vérsejtszám

- Néhány, Remsima-val kezelt betegnél előfordulhat, hogy a szervezet nem termel elegendő mennyiségű olyan vérsejtet, amely segíti a fertőzések leküzdését vagy a vérzés csillapítását.
- Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha az alacsony vérsejtszám tünetei jelentkeznek Önnél a Remsima-kezelés alatt. Ilyen tünetek lehetnek a tartós láz, a könnyen előforduló vérzés vagy véraláfutás, a bőr alatti vérzés okozta apró vörös vagy bíborszínű apró pöttyök vagy a sápadtság.

## Immunrendszeri betegségek

- Néhány, Remsima-val kezelt betegnél előfordult, hogy a lupusznak nevezett immunrendszeri betegség tünetei jelentkeztek.
- Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha Önnél a lupusz tünetei jelentkeznek a Remsima-kezelés ideje alatt. Ilyen tünetek lehetnek az ízületi fájdalom vagy a napfényre érzékeny bőrkiütés az orcákon vagy a karokon.

## **Gyermekek és serdülők**

Ne adja ezt a gyógyszert 18 éven aluli gyermekeknek és serdülőknek, mert nem állnak rendelkezésre arra vonatkozó adatok, hogy a gyógyszer ebben a korosztályban biztonságos-e és működik-e.

## **Egyéb gyógyszerek és a Remsima**

A gyulladássos betegségekben szenvedő betegek általában már kapnak gyógyszereket betegségük kezelésére. Ezek a gyógyszerek mellékhatásokat okozhatnak. Kezelőorvosa meg fogja Önnek mondani, mely egyéb gyógyszereket kell megtartania a Remsima-kezelés alatt.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a Crohn-betegség, kolitisz ulceróza, reumatoid arthritisz, spondilitisz ankilopoetika, arthritisz pszoriatica vagy pszoriázis (pikkelysömör) kezelésére használt egyéb gyógyszereit vagy a vény nélkül kapható gyógyszereket, mint például a vitaminok és a gyógynövénykészítmények.

Különösen fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét alkalmazza:

- Immunrendszerét befolyásoló gyógyszerek.
  - Kineret (amely anakinrát tartalmaz). A Remsima és Kineret együttes alkalmazása tilos!
  - Orenzia (amely abataceptet tartalmaz). A Remsima és Orenzia együttes alkalmazása tilos!
- Remsima-kezelése alatt Önnek nem szabad élő kórokozót tartalmazó védőoltásokat kapnia. Ha a terhessége alatt Remsima-t kapott, tájékoztassa Remsima-kezeléséről csecsemője kezelőorvosát, és a többi, csecsemőjét gondozó egészségügyi szakembert, mielőtt csecsemője bármilyen védőoltást kap.

Amennyiben nem biztos abban, hogy a fentiek bármelyike vonatkozik-e Önre, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével a Remsima-kezelés előtt!

## **Terhesség, szoptatás és termékenység**

- Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. A Remsima-et terhesség alatt csak akkor szabad alkalmazni, ha azt kezelőorvosa az Ön esetében szükségesnek ítéli.
- Kerülje el a teherbeesést a Remsima-kezelés alatt és az utolsó kezelést követően még legalább 6 hónapig. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy ez idő alatt milyen fogamzásgátlást alkalmazzon.
- Ne szoptasson a Remsima-kezelés alatt, valamint az utolsó Remsima-kezelést követően még legalább 6 hónapig.
- Ha Ön terhessége alatt Remsima-t kapott, akkor a csecsemője nagyobb fertőzésveszélynek lehet kitéve.
- Fontos, hogy tájékoztassa csecsemője kezelőorvosait és más egészségügyi szakembereket az Ön Remsima-kezeléséről, mielőtt csecsemője bármilyen védőoltást kap. Ha Ön a terhessége alatt Remsima-t kapott, csecsemőjénél a születést követő 6 hónapon belül (a tuberkulózis megelőzésére alkalmazott) BCG-védőoltás alkalmazása súlyos szövődeményekkel, akár halállal járó fertőzést okozhat. Csecsemője a születését követő 6 hónapon belül nem kaphat élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokat, például BCG-t. További információért lásd Védőoltások részt.
- A terhesség alatt infliximabbal kezelt nők csecsemőinél jelentős mértékben csökkent fehérvérsejtszámról számoltak be. Ha csecsemőjénél folytonosan láz és fertőzések lépnek fel, azonnal forduljon csecsemője kezelőorvosához.

## **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Nem valószínű, hogy a Remsima befolyásolja-e a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha fáradtnak érzi magát, szédül vagy rosszul van a Remsima-kezelést követően, ne vezessen és ne üzemeltessen semmilyen gépet.

## **A Remsima nátriumot és szorbitolt tartalmaz**

A Remsima kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes” és 45 mg szorbitolt tartalmaz az egyes 120 mg-os adagonként.



### 3. Hogyan kell alkalmazni a Remsima-t?

Ezt a gyógyszert mindig pontosan a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

#### Reumatoid artritisz

Kezelőorvosa a kezelését két, 3 mg/testtsúly-kilogrammonkénti Remsima intravénás infúziós adaggal (vagy anélkül) fogja elkezdni (általában az egyik karjának vénájába adva 2 órás időtartam alatt). Ha a kezelés elején két adag Remsima intravénás infúziót kap, a két kezelést két hetes különbséggel intravénás infúzió formájában kapja meg. 4 héttel az utolsó intravénás infúziót követően a Remsima-t bőr alá adott injekció (szubkután injekció) formájában kapja meg.

A Remsima szubkután injekció javasolt dózisa a testtömegtől függetlenül kéthetente egyszer 120 mg.

#### Pszoriázisos artritisz, Bechterew kór (spondilitisz ankipoetika) és pszoriázis,

Kezelőorvosa a kezelését két, 5 mg/testtömeg-kilogrammos Remsima intravénás infúziós adaggal fogja kezdeni (általában az egyik karjának vénájába adva 2 órás időtartam alatt). A két kezelést két hetes különbséggel intravénás infúzió formájában kapja meg. 4 héttel az utolsó intravénás infúziót követően a Remsima-t bőr alá adott injekció (szubkután injekció) formájában kapja meg.

A Remsima szubkután injekció javasolt dózisa a testtömegtől függetlenül kéthetente egyszer 120 mg.

#### Crohn-betegség és kolitisz ulceróza

Kezelőorvosa a kezelését két, 5 mg/testtömeg-kilogrammos Remsima intravénás infúziós adaggal fogja kezdeni (általában az egyik karjának vénájába adva 2 órás időtartam alatt). A két kezelést két hetes különbséggel intravénás infúzió formájában kapja meg. 4 héttel az utolsó intravénás infúziót követően a Remsima-t bőr alá adott injekció (szubkután injekció) formájában kapja meg.

A Remsima szubkután injekció javasolt dózisa a testtömegtől függetlenül kéthetente egyszer 120 mg.

#### Hogyan adják be a Remsima-t

- A Remsima 120 mg-os oldatos injekció kizárólag bőr alá (szubkután alkalmazás) adható be. Fontos, hogy ellenőrizze a termék címkéjét, hogy meggyőződjön arról, hogy az Önnek felírt, megfelelő készítményt alkalmazza.
- A reumatoid artritisesz betegeknel a kezelőorvos elkezdheti a Remsima-kezelést két adag Remsima intravénás infúzióval vagy anélkül. Crohn-betegségben, vastagbélgyulladásban, spondilitisz ankipoetikában, pikkelysömörrel járó ízületi gyulladásban vagy pikkelysömörben szenvedő betegeknel a Remsima-kezelés elején két adag Remsima-infúziót fog kapni.
- Ha a Remsima-kezelés a két adag Remsima intravénás infúzió nélkül kezdődik, az alábbi táblázat mutatja be, várhatóan milyen gyakran fogja kapni ezt a gyógyszert az első adag után.

2. adag	1 héttel az 1. adag után
3. adag	2 héttel az 1. adag után
4. adag	3 héttel az 1. adag után
5. adag	4 héttel az 1. adag után
További adagok	6 héttel az 1. adag után, majd ezt követően 2 hetente

- Ha a kezelőorvosa vagy egy gondozását végző egészségügyi szakember a kezelés megkezdésekor két adag Remsima intravénás infúziót ad, akkor azokat 2 hét különbséggel kapja meg, és az első Remsima szubkután injekciót az utolsó intravénás infúzió után 4 héttel kapja meg, amelyet 2 hetente adott Remsima szubkután injekciók fognak követni.
- A Remsima szubkután injekció első dózisát kezelőorvosa felügyelete alatt kapja meg.
- Megfelelő képzést követően, amennyiben úgy érzi, hogy megfelelően elsajátította az injekció beadását, és magabiztos a Remsima beadásában, orvosa engedélyezheti,
- hogy a Remsima további dózisait otthonában beadhassa magának.
- Forduljon kezelőorvosához, ha az öninjekciózással kapcsolatban kérdései vannak. További részletes információt talál ezen tájékoztató **"Használati útmutató"** részében.

### **Ha az előírtnál több Remsima-t alkalmazott**

Ha az előírtnál több Remsima-t alkalmazott (ha túl nagy mennyiséget injekciózott be egyszeri alkalommal, vagy ha túl gyakran alkalmazta az injekciót), forduljon azonnal kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez. Mindig tartsa magánál a gyógyszer külső dobozát, még akkor is, ha az már üres.

### **Ha elfelejtette alkalmazni a Remsima-t**

#### Ha legfeljebb 7 napig elfelejtette bevenni az adagot

Ha elfelejtette beadni a Remsima dózisát legfeljebb 7 napig az eredeti ütemezett dózist követően, azonnal pótolja be a kihagyott dózist. A következő dózist ennek megfelelően a következő eredetileg tervezett időpontban alkalmazza, és kövesse az eredeti beadási rendet.

#### Ha 8 vagy ennél több napig elfelejtette bevenni az adagot

Amennyiben a Remsima dózisának beadása az eredeti ütemezett időpontot 8 vagy több nappal meghaladta, ne pótolja a kimaradt dózist. Folytassa a következő adag beadását a legközelebbi eredeti tervezett időpontban, majd kövesse az eredeti beadási rendet.

Ha bizonytalan a Remsima beadási idejét illetően, telefonáljon kezelőorvosának.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe, illetve közepes fokú. Néhány beteg azonban súlyos mellékhatásokat tapasztalhat, amelyek kezelést tehetnek szükségessé. A mellékhatások az Ön Remsima-kezelésének befejezését követően is jelentkezhetnek.

### **Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a következők bármelyikét észleli:**

- **Allergiás reakcióra utaló tünetek**, például az arc, ajak, száj vagy torok duzzanata, mely nyelési vagy légzési nehézséget okozhat, bőrkiütés, csalánkiütés, a kéz, láb vagy boka duzzanata. Az allergiás reakciók közül néhány súlyos vagy életveszélyes is lehet. Az allergiás reakció az injekció beadása után 2 órán belül vagy később alakulhat ki. Az egyéb allergiás mellékhatások az injekció beadását követő 12 napig kialakulhat, például fájdalom az izmokban, láz, ízületi vagy állkapocsfájdalom, torok- vagy fejfájás.
- **Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók**, például bőrpír, fájdalom, viszketés, duzzanat, a bőr megkeményedése, bevérzés, vérzés, hideg érzet a bőrön, bizsergő érzés, irritáció, bőrkiütés, fekély, csalánkiütés, hólyagok és hegesedés lehet.
- **Szívproblémára utaló tünetek**, például kellemetlen mellkasi érzés vagy fájdalom, fájdalom a karban, hasi fájdalom, légszomj, szorongás, szédéltség, szédülés, ájulás, izzadás, hányinger (émelygés), hányás, gyors szívdobogás vagy kalapálás érzése a mellkasban, lassú vagy szapora szívverés, és a lábak duzzanata.
- **Fertőzésre utaló tünetek (beleérve a tbc-t)**, például láz, fáradtságérzés, köhögés, amely tartós lehet, légszomj, influenza-szerű tünetek, testsúlycsökkenés, éjszakai izzadás, hasmenés, kisebésedés, gennygyülem a bélben vagy a végbél körül (tályog), fogproblémák vagy vizeletkor jelentkező égő érzés.
- **Daganatos megbetegedésre utaló lehetséges tünetek**, köztük, de nem kizárólag a nyirokcsomók duzzanata, súlycsökkenés, láz, szokatlan bőrelváltozások, az anyajegyek vagy a bőr színének megváltozása vagy szokatlan hüvelyi vérzés.
- **Tüdőproblémákra utaló tünetek**, például köhögés, légzési nehézség vagy mellkasi szorítás.

- **Idegrendszeri problémára utaló tünetek (beleértve a szemproblémákat)**, például sztrók tünetei (az arc, a kar vagy a láb általában egy oldalon fellépő hirtelen zsibbadása vagy gyengesége; hirtelen kialakuló zavartság, beszélesi- vagy beszédértési nehézség; egyik vagy mindkét szemben jelentkező látászavar, járászavar, szédülés, egyensúlyvesztés vagy koordinációs zavar vagy erős fejfájás), görcsrohamok, a test bármely részén jelentkező bizsergés/zsibbadás, vagy kéz- vagy lábgyengeség, a látásban bekövetkező változások, például kettős látás vagy más szemproblémák.
- **Májproblémákra utaló tünetek** (beleértve a hepatitisz B-fertőzést is, ha Önnek korábban hepatitisz B-fertőzése volt), például a bőr- illetve a szem sárgasága, sötétbarna színű vizelet vagy duzzanat a gyomor jobb felső részén, ízületi fájdalom, bőrkiütés vagy láz.
- **Az immunrendszeri betegségre utaló tünetek**, például ízületi fájdalom vagy napfényre érzékeny bőrkiütés az orcákon vagy karokon (lupusz) vagy köhögés, légszomj, láz vagy bőrkiütés (szarkoidózis).
- **Alacsony vérszámra utaló tünetek**, például tartós láz, könnyen előforduló vérzés, illetve véraláfutás, bőr alatti vérzés okozta vörös vagy bíborszínű apró pöttyök vagy sápadtság.
- **Súlyos bőrproblémákra utaló tünetek**, például a törzsön megjelenő vörös, céltáblaszerű foltok vagy körkörös bőrelváltozások, amelyeknek közepén gyakran hólyag van, kiterjedt bőrhámlás és bőrleválás, száj-, torok-, orr-, nemi szervi- és szemfekély, vagy apró, gennyel telített dudorok, amelyek az egész testre kiterjedhetnek. Ezeket a bőrtüneteket láz kísérheti.

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha fentiek közül bármelyiket észleli.

Az alábbi mellékhatásokat a Remsima alkalmazásával összefüggésben figyelték meg:

**Nagyon gyakori:** 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet

- Hasi fájdalom, hányinger
- vírusfertőzések, például herpesz vagy influenza
- felső légúti fertőzések, például orrmelléküreg-gyulladás
- fejfájás
- injekció okozta mellékhatás
- fájdalom.

**Gyakori:** 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- A máj működésének megváltozása, emelkedett májenzimértékek (véréből mutatható ki)
- tüdő vagy mellkasi fertőzés, például hörghurut vagy tüdőgyulladás
- légzési nehézség vagy fájdalmas légzés, mellkasi fájdalom
- gyomor- vagy bélvérzés, hasmenés, emésztési zavar, gyomorégés, székrekedés
- csalánkiütés, viszkető kiütés vagy bőrszárazság
- egyensúlyzavarok vagy szédülés
- láz, fokozott izzadás
- keringési problémák, például alacsony vagy magas vérnyomás
- véraláfutások, hóhullám vagy orrvérzés, melegségérzés, a bőr kivörösödése (kipirulás)
- fáradtság- vagy gyengeségérzés
- bakteriális fertőzések, például vérmérgezés, tályog vagy bőrfertőzés (cellulitisz)
- a bőr fertőzése gomba miatt
- vérrel kapcsolatos problémák, például vérszegénység vagy alacsony fehérvérsejtszám
- nyirokcsomó-duzzanat
- depresszió, alvási problémák
- szemproblémák, például vörös szem és fertőzés
- szapora szívverés (tahikardia) vagy szívdobogásérzés
- ízületek, izmok vagy a hát fájdalma
- húgyúti fertőzések
- pikkelysömör, bőrproblémák, például ekcéma és hajhullás

- az infúzió beadásának helyén jelentkező reakciók, például fájdalom, duzzanat, bőrpír, vagy viszketés
- hidegrázás vagy folyadék felgyülemzése a bőr alatt, mely duzzanatot okoz
- zsibbadás vagy bizsergés.

**Nem gyakori:** 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- Keringési elégtelenség, véna duzzanat
- a vérereken kívül felgyülemlett vér (hematóma) vagy véraláfutás,
- bőrproblémák, például hólyagképződés, szemölcsök, a bőr rendellenes elszíneződése vagy pigmentációja, az ajkak duzzanata vagy a bőr megvastagodása vagy kivörösödött-, pikkelyes- és hámló bőr,
- súlyos allergiás reakciók (például anafilaxia), lupusznak nevezett immunrendszeri betegség, allergiás reakciók idegen fehérjékre
- elhúzódó sebgyógyulás
- májduzzanat (májgyulladás), epehólyag-duzzanat, májkárosodás
- feledékenységgel, ingerlékenységgel, zavartsággal, idegességgel
- szemproblémák, például homályos vagy csökkent látás, duzzadt szem vagy árpa
- szívégtelenség vagy annak rosszabbodása, alacsony szívritmus
- ájulás
- görcsök, idegrendszeri problémák
- a vastagbél kilyukadása vagy bélelzáródás, hasi fájdalom vagy görcs
- hasnyálmirigy-gyulladás
- gombás fertőzések, például élesztőgomba-fertőzés vagy gombás körömfertőzés,
- tüdőproblémák (például vizenyő)
- folyadékgyülem a tüdő körül (mellúri folyadékgyülem)
- a légutak beszűkülése a tüdőben, ami légzési nehézséget okoz,
- a tüdő hártájának gyulladása, ami éles mellkasi fájdalmat okoz és légzőszervi rosszabbodik (pleuritisz),
- fertőző gümőkór (tuberkulózis),
- vesefertőzések
- alacsony vérlemezkeszám, magas fehérvérsejtszám, véraláfutás vagy fekete és kék foltok,
- hüvelyi fertőzések
- a saját szervezet elleni „antitesteket” kimutató vérvizsgálati eredmények.

**Ritka:** 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- A vér rákos megbetegedésének egyik fajtája (limfóma)
- a vér nem szállít elegendő oxigént szervezetének, keringési problémák, például az erek szűkülete
- az agyat borító hártya gyulladása (agyhártyagyulladás)
- fertőzések a legyengült immunrendszer miatt
- hepatitisz B vírus fertőzés, ha Önnek korábban hepatitisz B vírusfertőzése volt
- májgyulladás, immunrendszeri probléma miatt (autoimmun hepatitisz),
- a bőr vagy a szem sárgasága májprobléma miatt,
- rendellenes szövetduzzanat vagy -növekedés
- súlyos allergiás reakció, amely eszméletvesztést okozhat és életveszélyes is lehet (anafilaxiás sokk),
- a kis erek duzzanata (érgyulladás)
- immunrendszeri betegségek, melyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (például szarkoidózis)
- immunsejtek felgyülemzése gyulladáshoz vezető immunválasz következtében (granulomatosis elváltozások),
- érdeklődés hiány, érzelem hiány

- súlyos bőrproblémák, például toxikus epidermális nekrolízis, Stevens-Johnson-szindróma és gennyel telt hólyagos bőrkiütés (akut generalizált exanthémás pustulosis),
- egyéb bőrproblémák, például erythema multiforme, hólyagok és hámló bőr vagy kelések (furunkulózis)
- súlyos idegrendszeri betegségek, például myelitis transversa, sclerosis multiplex-szerű megbetegedés, látóideg-gyulladás és Guillain-Barré-szindróma
- a szem gyulladása, ami a látás változását okozhatja, beleértve a vakságot is,
- folyadékgyülem a szívburokban
- súlyos tüdőproblémák (például intersticiális tüdőbetegség)
- melanóma (a bőrrák egy típusa)
- méhnyakrák
- alacsony vörsejtszám, beleértve a fehérvérsejtek számának jelentős csökkenését is,
- a bőr alatti vérzés okozta vörös vagy bíborszínű apró pöttyök,
- rendellenes vérfehérje érték, amelyet „komplement faktornak” neveznek, és az immunrendszer részét képezi
- Lichenoid reakciók (viszkető vöröseslila bőrkiütések és/vagy fonalszerű fehéresszürke vonalak a nyálkahártyákon).

**Nem ismert:** a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

- Rákos megbetegedés
- egy ritkán előforduló, főleg fiatal férfiakat érintő vérrák (hepatosplenikus T-sejtes limfóma)
- májelégtelenség
- Merkel-sejtes karcinóma (a bőrrák egy típusa)
- Kaposi-szarkóma, a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés. A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában
- a dermatomiozitisznek nevezett állapot súlyosbodása (tünete az izomgyengeséggel együttjáró bőrkiütés)
- szívinfarktus
- agyi érkatasztrófa (sztrók)
- átmeneti látásvesztés az infúzió alatt vagy a beadástól számított 2 órán belül
- élő kórokozót tartalmazó védőoltás okozta fertőzés a legyengült immunrendszer miatt.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Remsima-t tárolni?**

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében tartsa a készítményt a külső csomagolásában!
- Ez a gyógyszer az eredeti dobozában hűtőszekrényen kívül is tárolható legfeljebb 25°C-on, egyszer 28 napos időtartamig, az eredeti lejárati dátumot nem meghaladó ideig. Ebben az esetben ne tegye újra vissza a hűtött tárolóba. Írja rá az új lejárati időt a dobozra, megadva az évet/hónapot/napot. Dobja ki ezt a gyógyszert, ha az új lejárati időn belül vagy a dobozra nyomtatott lejárati időn belül (amelyik előbb van) nem került felhasználásra.

- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Remsima?

- A készítmény hatóanyaga az infliximab. Minden 1 ml-es egyadagos előretöltött fecskendő 120 mg infliximabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: ecetsav, nátrium-acetát-trihidrát, szorbitol, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

### Milyen a Remsima külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Remsima áttetsző vagy opaleszkáló, színtelen vagy enyhén barna oldat egyszer használatos előretöltött fecskendőben.

Minden kiszerelés a következőket tartalmazza: 1 előretöltött fecskendőt 2 alkoholos törülköendővel, 2 előretöltött fecskendőt 2 alkoholos törülköendővel, 4 előretöltött fecskendőt 4 alkoholos törülköendővel vagy 6 előretöltött fecskendőt 6 alkoholos törülköendővel.

Minden kiszerelés tartalmaz: 1 automata tűvédős előretöltött fecskendőt 2 alkoholos törülköendővel, 2 automata tűvédős előretöltött fecskendőt 2 alkoholos törülköendővel, 4 automata tűvédős előretöltött fecskendőt 4 alkoholos törülköendővel vagy 6 automata tűvédős előretöltött fecskendőt 6 alkoholos törülköendővel.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Magyarország

### Gyártó

Millmount Healthcare Ltd.  
Block 7  
City North Business Campus  
Stamullen, Co. Meath K32 YD60  
Írország

Nuvisan GmbH  
Wegenerstraße 13,  
89231 Neu Ulm,  
Németország

Nuvisan France SARL  
2400, Route des Colles,  
06410, Biot,  
Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

**Lietuva**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Celltrion Healthcare Belgium BVBA  
Tél/Tel: + 32 1528 7418  
BEinfo@celltrionhc.com

#### **България**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Унгария

#### **Česká republika**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Maďarsko

#### **Danmark**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Ungarn

#### **Deutschland**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Ungarn

#### **Eesti**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Ungari

#### **Ελλάδα**

BIANEE A.E.  
Τηλ: +30 210 8009111 – 120

#### **España**

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

#### **France**

CELLTRION HEALTHCARE FRANCE SAS  
14 rue Cambacérès 75008 Paris  
Tél: + 33 (0)1 71 25 27 00  
contact\_FR@celltrionhc.com

#### **Hrvatska**

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

1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Vengrija

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Celltrion Healthcare Belgium BVBA  
Tél/Tel: + 32 1528 7418  
BEinfo@celltrionhc.com

#### **Magyarország**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Magyarország

#### **Malta**

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

#### **Nederland**

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  
Tel: + 31 20 888 7300  
NLinfo@celltrionhc.com

#### **Norge**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Ungarn

#### **Österreich**

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

#### **Polska**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Węgry

#### **Portugal**

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

#### **România**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Ungaria

**Ireland**

Celltrion Healthcare Ireland Limited  
Tel: +353 1 223 4026

**Slovenija**

OKTAL PHARMA d.o.o.  
Tel: +386 1 519 29 22  
info@oktal-pharma.si

**Ísland**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Ungverjaland

**Slovenská republika**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Maďarsko

**Italia**

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.  
Tel: +39 0247 927040

**Suomi/Finland**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Unkari

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ: + 357 22741741

**Sverige**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Ungern

**Latvija**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Ungārija

**United Kingdom**

Celltrion Healthcare United Kingdom Limited  
Tel: +44 (0)1753 396922

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma {ÉÉÉÉ.hónap}****Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

**7. A készítmény felhasználására vonatkozó útmutatások**

Figyelmesen olvassa el ezeket az útmutatásokat, mielőtt a Remsima fecskendőt alkalmazná. Konzultáljon orvosával, ha a Remsima fecskendő használatával kapcsolatban kérdései lennének.

**Fontos információk**

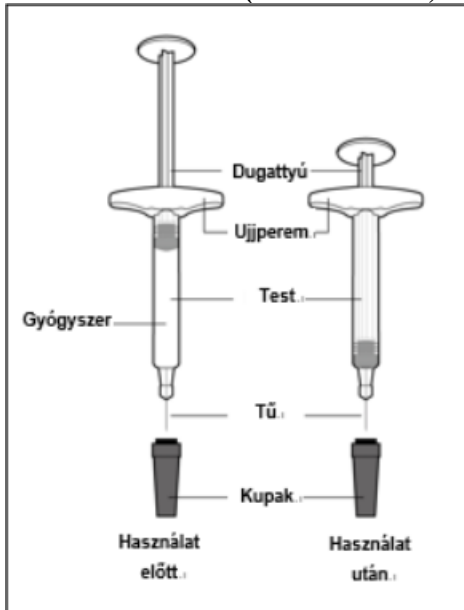
- **KIZÁRÓLAG** akkor használja a fecskendőt, ha orvosától megfelelő képzésben részesült a fecskendő helyes használatát és a beadást illetően.
- Kérdezze meg orvosát, hogy milyen gyakran kell az injekciót beadnia.
- Minden alkalommal, amikor beadja az injekciót, válasszon új beadási területet. Minden új beadási helynek legalább 3 cm-re kell lennie az előző beadási helytől.
- **Ne használja** a fecskendőt, ha leejtette, vagy ha sérülés látható rajta. Lehetséges, hogy a sérült fecskendő nem működik megfelelően.
- **Ne használja fel újra** a fecskendőt.



- **Soha ne rázza fel a fecskendőt.**

## A Remsima fecskendőről

A fecskendő részei (lásd az A ábra):



A ábra

- **Ne vegye le a kupakot, amíg nem áll készen az injekciózásra. Miután levette a kupakot, már **ne** tegye vissza a fecskendőre.**

## Az injekciózás előkészítése

### 1. Készítse össze az injekciózáshoz szükséges felszerelést.

- Készítsen elő egy jól megvilágított helyen egy tiszta, sík felületet, például asztalt vagy konyhapultot.
- Vegye ki a hűtőszekrényben tárolt fecskendőt a papírdobozából úgy, hogy a fecskendőt a közepénél fogja meg.
- Ellenőrizze, hogy a következő felszerelés rendelkezésére áll-e:
  - Fecskendő
  - Alkoholos törlőkendő
  - Vattapamacs vagy gézlap\*
  - Ragtapasz\*
  - Éles tárgyak tárolására alkalmas tárolóedény\*

\*A készítmény doboza nem tartalmazza.

### 2. Vizsgálja meg a fecskendőt!

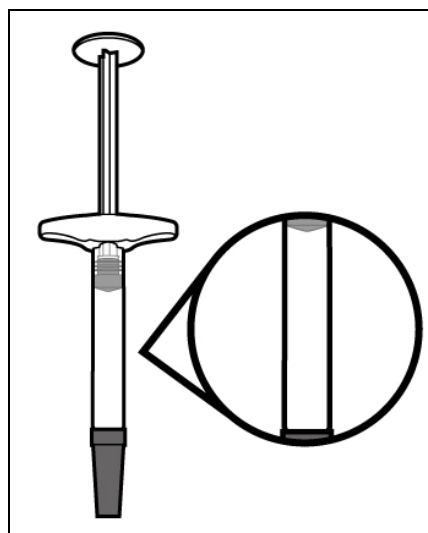
Ne használja a fecskendőt, ha:

- Törött vagy sérült.
- A felhasználhatósági idő elmúlt.

**3. Vizsgálja meg a gyógyszert (lásd B ábra).**

A folyadéknak átlátszónak és színtelennek vagy halványbarnának kell lennie. **Ne** használja a fecskendőt, ha a benne levő folyadék zavaros, elszíneződött, vagy ha részecskék láthatók benne.

*Megjegyzés: Légbuborékok láthatók a folyadékban, ez normális.*



B ábra

**4. Várjon 30 percet!**

- a. Hagyja a fecskendőt 30 percig szobahőmérsékleten, hogy természetes módon felmelegedhessen.

**Ne** melegítse a fecskendőt hőforrás, például forró víz vagy mikrohullámú sütő segítségével.

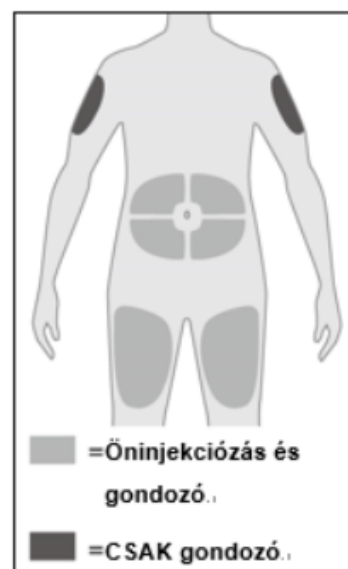
**5. Az injekció beadási helyének kiválasztása (lásd C ábra).**

- a. Válasszon ki egy beadási helyet. Az injekció beadható:

- a combok felső részébe.
- a hasba, a köldök körüli 5 cm-es terület kivételével.
- a kar felső részébe (CSAK gondozók által).

**Ne** adja be az injekciót a köldök körüli 5 cm-es területre vagy érzékeny, sérült, zúzódásos vagy heges bőrterületre.

*Megjegyzés: az injekciót minden alkalommal új területre adja be. Minden új injekciós területet legalább 3 cm-re a korábbi injekció helyétől kell kiválasztani.*



C ábra

**6. Mosson kezet!**

- a. Mossa meg a kezét szappannal és vízzel, majd alaposan szárítsa meg.

**7. Tisztítsa meg az injekció beadásának helyét!**

- a. Tisztítsa meg az injekció beadásának helyét az alkoholos törlőkendővel.  
b. Hagyja bőrét megszáradni, mielőtt beadja az injekciót.

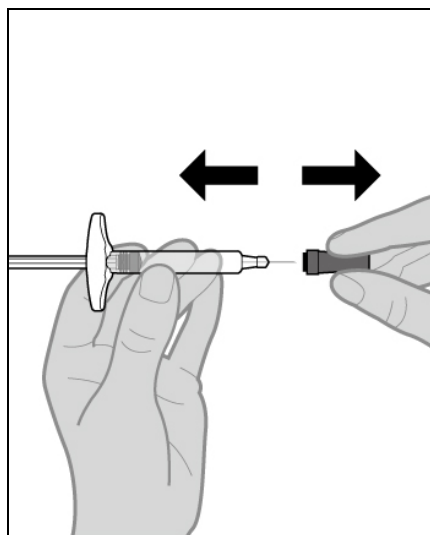
**Ne** fújja vagy érintse meg az injekció helyét, mielőtt beadná az injekciót.

## Az injekció beadása

### 8. Vegye le a kupakot (lásd D ábra).

- a. Húzza le az injekcióról a kupakot és tegye félre.

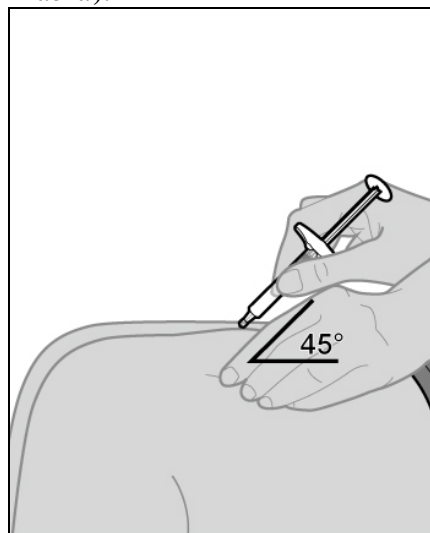
Ne érjen a tűhöz. Ellenkező esetben a tű megszúrhatja.



D ábra

### 9. Helyezze a fecskendőt az injekció beadási helyére (lásd E ábra).

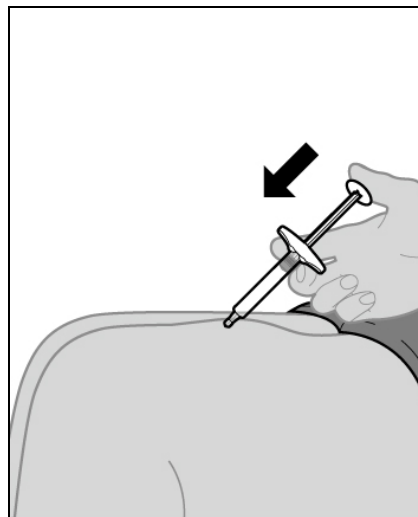
- a. Fogja a fecskendő testét egyik kezében a hüvelyk és mutatóujja között tartva.
- b. Másik kezével óvatosan csípje össze a megtisztított bőrfelületét.
- c. Egy gyors, hirtelen mozdulattal szúrja be a tűt 45 fokos szögben a bőrébe.



E ábra

**10. Adja be az injekciót (lásd F ábra).**

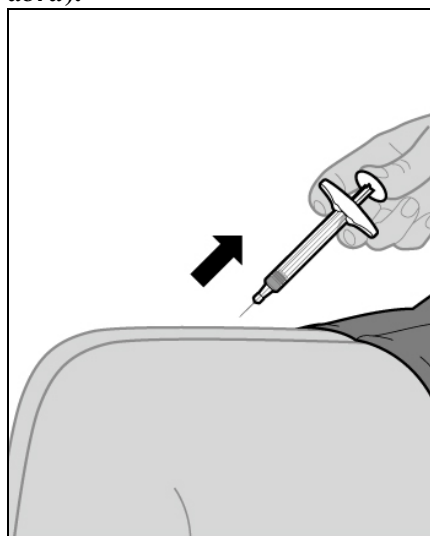
- a. Miután a tűt beszúrta, ne szorítsa össze tovább a bőrét.
- b. Nyomja be lassan a dugattyút addig, amíg a fecskendő ki nem ürül.



*F ábra*

**11. Húzza ki a tűt az injekció beadásának helyéről (lásd G ábra).**

- a. Húzza ki a bőrből a tűt ugyanabban a szögben, mint ahogy beszúrta.
  - b. Óvatosan nyomjon re egy vattapamacsot vagy gézlapot, a beadási hely és tartsa rajta 10 másodpercig.
  - c. Szükség esetén alkalmazzon sebtapaszt.
- Ne dörzsölje az injekció beadásának helyét.**



*G ábra*

## Az injekciót követően

### 12. A fecskendő ártalmatlanítása (lásd H ábra).

- a. Tegye a használt fecskendőt egy éles tárgyak gyűjtésére alkalmas tárolóedénybe közvetlenül a használat után.
- b. Ha Önnek nincs az éles tárgyak gyűjtésére alkalmas tárolóedénye, használhat háztartási szemettest is, amennyiben az:
  - nagy teherbírású műanyagból készült;
  - szorosan zárható, szűrőbiztos tetővel rendelkezik, amelyből az éles részek nem állnak ki;
  - stabil, álló helyzetű;
  - szivárgásmentes; és
  - megfelelő címkével rendelkezik, amely felhívja a figyelmet a benne tárolt veszélyes hulladékra.
- c. Ha az éles tárgyak tárolóedénye szinte teljesen megtelt, a helyi előírásoknak megfelelően ártalmatlanítani kell.

**Ne** használja újra a fecskendőt.

*Megjegyzés: tartsa a fecskendőt és az éles tárgyak tárolóedényét gyermekek elől elzárva.*



H ábra

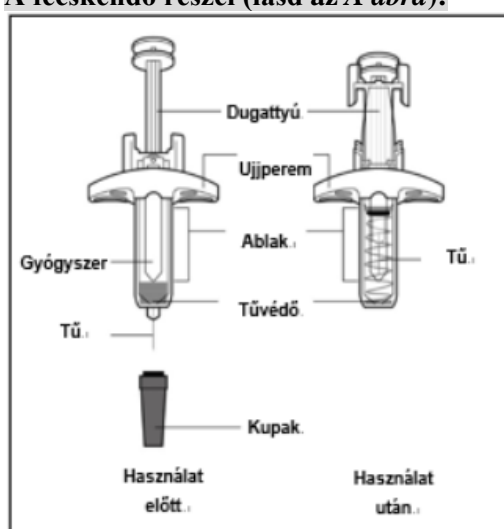
Figyelmesen olvassa el ezeket az útmutatásokat, mielőtt a Remsima fecskendőt alkalmazná. Konzultáljon orvosával, ha a Remsima fecskendő használatával kapcsolatban kérdései lennének.

### Fontos információk

- **KIZÁRÓLAG** akkor használja a fecskendőt, ha orvosától megfelelő képzésben részesült a fecskendő helyes használatát és a beadást illetően.
- Kérdezze meg orvosát, hogy milyen gyakran kell az injekciót beadnia.
- Minden alkalommal, amikor beadja az injekciót, válasszon új beadási területet. Minden új beadási helynek legalább 3 cm-re kell lennie az előző beadási helytől.
- **Ne használja** a fecskendőt, ha leejtette, vagy ha sérülés látható rajta. Lehetséges, hogy a sérült fecskendő nem működik megfelelően.
- **Ne használja fel újra** a fecskendőt.
- **Soha ne rázza fel** a fecskendőt.

### A Remsima fecskendőről

A fecskendő részei (lásd az A ábra):



A ábra

- **Ne vegye le a kupakot**, amíg nem áll készen az injekciózásra. Miután levette a kupakot, már **ne** tegye vissza a fecskendőre.

### Az injekciózás előkészítése

#### 1. Készítse össze az injekciózáshoz szükséges felszerelést.

- a. Készítsen elő egy jól megvilágított helyen egy tiszta, sík felületet, például asztalt vagy konyhapultot.
- b. Vegye ki a hűtőszekrényben tárolt fecskendőt a papírdobozából úgy, hogy a fecskendőt a közepénél fogja meg.
- c. Ellenőrizze, hogy a következő felszerelés rendelkezésére áll-e:
  - Fecskendő
  - Alkoholos törlőkendő
  - Vattapamacs vagy gézlap\*
  - Ragtapasz\*
  - Éles tárgyak tárolására alkalmas tárolóedény\*

\*A készítmény doboza nem tartalmazza.

## 2. Vizsgálja meg a fecskendőt!

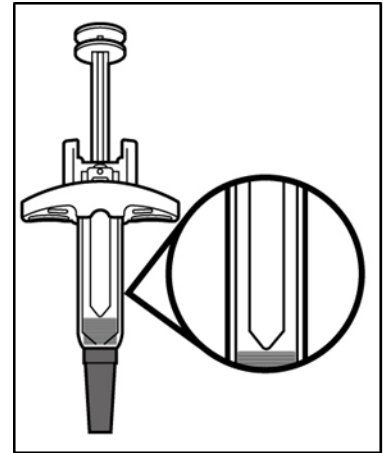
Ne használja a fecskendőt, ha:

- Törött vagy sérült.
- A felhasználhatósági idő elmúlt.

## 3. Vizsgálja meg a gyógyszert (lásd B ábra).

A folyadéknak átlátszónak és színtelennek vagy halványbarnának kell lennie. Ne használja a fecskendőt, ha a benne levő folyadék zavaros, elszíneződött, vagy ha részecskék láthatók benne.

Megjegyzés: Légbuborékok láthatók a folyadékban, ez normális.



B ábra

## 4. Várjon 30 percet!

- a. Hagyja a fecskendőt 30 percig szobahőmérsékleten, hogy természetes módon felmelegedhessen.

Ne melegítse a fecskendőt hőforrás, például forró víz vagy mikrohullámú sütő segítségével.

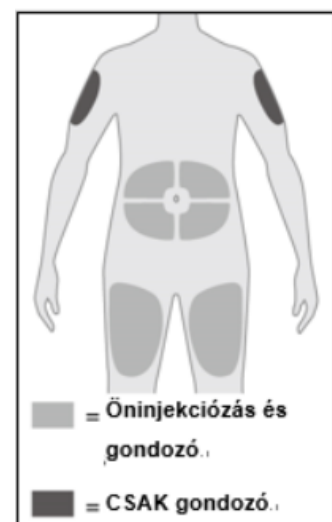
## 5. Az injekció beadási helyének kiválasztása (lásd C ábra).

- a. Válasszon ki egy beadási helyet. Az injekció beadható:

- a combok felső részébe.
- a hasba, a köldök körüli 5 cm-es terület kivételével.
- a kar felső részébe (CSAK gondozók által).

Ne adja be az injekciót a köldök körüli 5 cm-es területre vagy érzékeny, sérült, zúzódásos vagy heges bőrterületre.

Megjegyzés: az injekciót minden alkalommal új területre adja be. Minden új injekciós területet legalább 3 cm-re a korábbi injekció helyétől kell kiválasztani.



C ábra

## 6. Mosson kezet!

- a. Mossa meg a kezét szappannal és vízzel, majd alaposan szárítsa meg.

## 7. Tisztítsa meg az injekció beadásának helyét!

- a. Tisztítsa meg az injekció beadásának helyét az alkoholos törlőkendővel.
- b. Hagyja bőrét megszáradni, mielőtt beadja az injekciót.

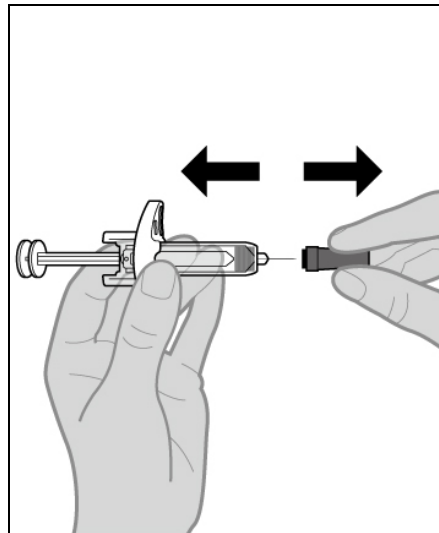
Ne fújja vagy érintse meg az injekció helyét, mielőtt beadná az injekciót.

## Az injekció beadása

### 8. Vegye le a kupakot (lásd D ábra).

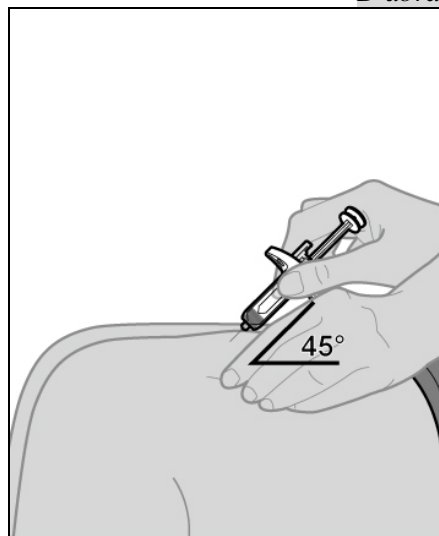
- a. Húzza le az injekcióról a kupakot és tegye félre.

Ne érjen a tűhöz. Ellenkező esetben a tű megsűrhatja.



D ábra

- a. Fogja a fecskendő testét egyik kezében a hüvelyk és mutatóujja között tartva.
- b. Másik kezével óvatosan csípje össze a megtisztított bőrfelületét.
- c. Egy gyors, hirtelen mozdulattal szúrja be a tűt 45 fokos szögben a bőrébe.



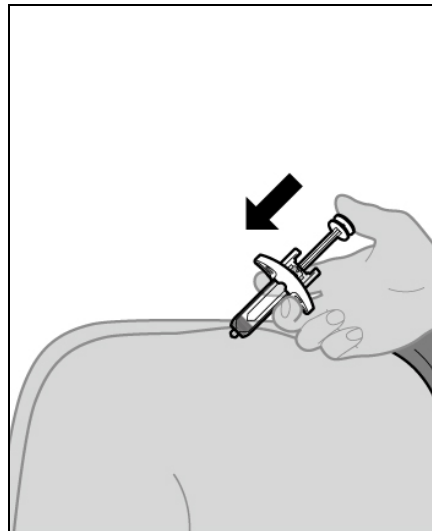
E ábra

### 9. Helyezze a fecskendőt az injekció beadási helyére (lásd E ábra).



**10. Adja be az injekciót (lásd F ábra).**

- a. Miután a tűt beszúrta, ne szorítsa össze tovább a bőrét.
- b. Nyomja be lassan a dugattyút addig, amíg a fecskendő ki nem ürül.

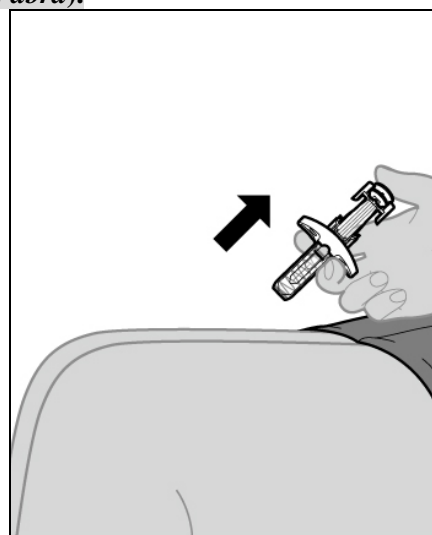


F ábra

**11. Húzza ki a tűt az injekció beadásának helyéről (lásd G ábra).**

- a. Húzza ki a bőrből a tűt ugyanabban a szögben, mint ahogy beszúrta.
- b. Óvatosan nyomjon re egy vattapamacsot vagy gézlapot, a beadási hely és tartsa rajta 10 másodpercig.
- c. Szükség esetén alkalmazzon sebtapaszt.

**Ne dörzsölje az injekció beadásának helyét.**



G ábra

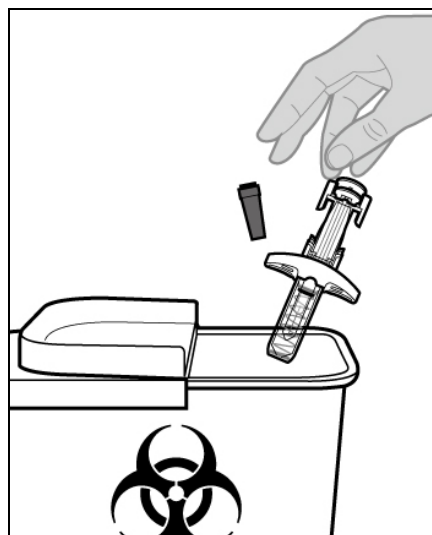
## Az injekciót követően

### 12. A fecskendő ártalmatlanítása (lásd H ábra).

- a. Tegye a használt fecskendőt egy éles tárgyak gyűjtésére alkalmas tárolóedénybe közvetlenül a használat után.
- b. Ha Önnek nincs az éles tárgyak gyűjtésére alkalmas tárolóedénye, használhat háztartási szemettest is, amennyiben az:
  - nagy teherbírású műanyagból készült;
  - szorosan zárható, szűrőbiztos tetővel rendelkezik, amelyből az éles részek nem állnak ki;
  - stabil, álló helyzetű;
  - szivárgásmentes; és
  - megfelelő címkével rendelkezik, amely felhívja a figyelmet a benne tárolt veszélyes hulladékra.
- c. Ha az éles tárgyak tárolóedénye szinte teljesen megtelt, a helyi előírásoknak megfelelően ártalmatlanítani kell.

**Ne** használja újra a fecskendőt.

*Megjegyzés: tartsa a fecskendőt és az éles tárgyak tárolóedényét gyermekek elől elzárva.*



H ábra



## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Remsima 120 mg injekció előretöltött tollban infliximab

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosa egy beteglemezeltető kártyát is adni fog Önnek, amely olyan fontos biztonsági információkat tartalmaz, melyeket Önnek ismernie kell Remsima-kezelésének megkezdése előtt és annak ideje alatt.
- Amikor új kártyát kezd, kérjük, tartsa meg ezt a kártyát referenciaként az Remsima utolsó adagja után még 4 hónapig.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Remsima és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Remsima alkalmazása előtt
3. Hogyan kell a Remsima-t alkalmazni?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Remsima-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk
7. Használati útmutató

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Remsima és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Remsima hatóanyaga az infliximab. Az infliximab egy monoklonális ellenanyag – egy olyan fehérjeféle, amely a szervezetben egy bizonyos célponthoz kötődik, amelyet, amelyet tumornekrózis faktornak (TNF) alfának neveznek.

A Remsima a "TNF-gátlók" családjába tartozó gyógyszer. Felnőtteknél a következő gyulladásos betegségek esetén alkalmazzák:

- reumás ízületi gyulladás (reumatoid arthritis),
- pikkelysömörrel járó ízületi gyulladás (pszoriázisos arthritis),
- spondilitisz ankilopoetika (Bechterew kór),
- pikkelysömör (pszoriázis),
- Crohn-betegség,
- fekélyes vastagbélgyulladás (kolitisz ulcerózában).

A Remsima a hatását úgy fejti ki, hogy kizárólag csak a TNF-alfához kötődik, és gátolja annak működését. A TNF-alfa szerepet játszik a gyulladásos folyamatokban így ennek gátlása révén csökkenteni lehet a gyulladást szervezetében.

### **Reumatoid artritisz**

A reumatoid artritisz az ízületek gyulladós betegsége. Ha Önnek aktív reumatoid artritisze van, először más gyógyszereket fog kapni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, Remsima-et fog kapni egy másik, metotrexát nevű gyógyszerrel kombinálva:

- a betegsége által okozott tünetek és panaszok csökkentésére,
- az ízületeit érintő károsodás lelassítására,
- fizikai funkcióinak javítására.

### **Pszoriázisos artritisz**

A pszoriázisos artritisz az ízületek gyulladós betegsége, általában pszoriázissal kísérvé. Ha Ön aktív pszoriázisos artritiszben szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, Remsima-t fog kapni:

- a betegsége által okozott tünetek és panaszok csökkentésére,
- az ízületei károsodásának lelassítására,
- fizikai funkcióinak javítására.

### **Spondilitisz ankilopoetika (Bechterew kór)**

A spondilitisz ankilopoetika a gerincoszlop gyulladós betegsége. Ha Ön spondilitisz ankilopoetikában szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, Remsima-t fog kapni:

- a betegsége által okozott tünetek és panaszok csökkentésére,
- fizikai funkcióinak javítására.

### **Pszoriázis**

A pszoriázis a bőr gyulladós betegsége. Ha Ön közepesen súlyos-súlyos plakkos pszoriázisban szenved, először más gyógyszereket vagy kezelést, például fénykezelést fog kapni. Ha ezek a gyógyszerek vagy kezelések nem hatnak megfelelően, Remsima-t fog kapni a betegsége által okozott tünetek és panaszok csökkentésére.

### **Kolitisz ulceróza**

A kolitisz ulceróza a belek gyulladós megbetegedése. Ha Ön kolitisz ulcerózában szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, Remsima-t fog kapni betegségére kezelésére.

### **Crohn-betegség**

A Crohn-betegség a belek gyulladós megbetegedése. Ha Önnek Crohn-betegsége van, először más gyógyszereket fog kapni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, Remsima-t fog kapni:

- aktív Crohn-betegsége kezelésére,
- fisztulái (a bélből a bőr felszínére vezető rendellenes nyílások) számának csökkentésére, melyek nem reagáltak más gyógyszeres kezelésre vagy műtétre.

## **2. Tudnivalók a Remsima alkalmazása előtt**

### **Önnek tilos Remsima-t alkalmazni, ha**

- allergiás az infliximabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- allergiás egérből származó fehérjékre,
- tuberkulózisa (tbc), vagy más súlyos fertőzése van, mint például a tüdőgyulladás vagy a vérmérgezés (a vér súlyos bakteriális fertőzése),
- közepes vagy súlyos fokú szívelégtelenségben szenved.

Ne alkalmazza a Remsima-t, ha Önre igaz a fentiek bármelyike! Amennyiben nem biztos benne, beszéljen kezelőorvosával a Remsima beadása előtt!

## **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Remsima -kezelés előtt vagy a kezelés alatt beszéljen kezelőorvosával, amennyiben:

### Korábban már kapott infliximabot tartalmazó gyógyszeres kezelést

- Közölje kezelőorvosával, amennyiben korábban már kapott infliximabot tartalmazó gyógyszeres kezelést és most újratekdi.
- Amennyiben az infliximab-kezelése több mint 16 héten át megszakadt, akkor a kezelés újratekdedésekor az allergiás reakciók kialakulásának magasabb a kockázata.

### Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók

- Néhány olyan beteg, akinek az infliximabot a bőr alá adták be, a beadás helyén bőrreakciókat tapasztalt. Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók jelei a következők lehetnek: bőrpír, fájdalom, viszketés, duzzanat, a bőr megkeményedése, bevérzés, vérzés, hideg érzet a bőrön, bizsergő érzés, irritáció, bőrkiütés, fekély, csalánkiütés, hólyagok és heg az injekció beadásának helyén.
- A legtöbb ilyen reakció enyhe vagy mérsékelt fokú és a legtöbb esetben egy napon belül magától megszűnik.

### Fertőzések

- Mielőtt Remsima-kezelést kap, közölje kezelőorvosával, ha Ön valamilyen fertőzésben szenved, még akkor is, ha az nagyon enyhe.
- Mielőtt Remsima-kezelést kap, mondja el kezelőorvosának, ha valaha olyan területen élt, vagy olyan helyre utazott, ahol a hisztoplazmózis, kokcidiomikózis vagy blasztomikózis nevű fertőzések gyakoriak. Ezeket a fertőzéseket speciális gombafélék okozzák, melyek megtámadhatják a tüdejét vagy teste egyéb részeit.
- Ön esetleg könnyebben kaphat fertőzést az infliximab-kezelés alatt. Amennyiben Ön 65 éves vagy ennél idősebb, ez a kockázat fokozottabb.
- Ezek a fertőzések lehetnek súlyosak, mint például a tuberkulózis; a vírusok, gombák, baktériumok által okozott fertőzések, vagy egyéb, a környezetben található organizmusok és a szepszis, melyek életveszélyesek lehetnek.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a Remsima-kezelés alatt fertőzés tünetei jelentkeznek Önnél. Ilyen tünetek például a láz, a köhögés, az influenza-szerű tünetek, a rossz közérzet, a kipirult vagy forró bőr, sebek vagy a fogászati problémák. Kezelőorvosa javasolhatja a Remsima-kezelés átmeneti felfüggesztését.

### Tuberkulózis (tbc)

- Nagyon fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha Önnek valaha tuberkulózisa volt, vagy ha Ön olyan személlyel került közeli érintkezésbe, akinek tuberkulózisa volt vagy van.
- Kezelőorvosa szűrővizsgálatot fog végezni, hogy megállapítsa, van-e Önnek tuberkulózisa. Az infliximabbal kezelt betegeknél tuberkulózis esetekről számoltak már be, még olyan betegeknél is, akiket már kezeltek tuberkulózis elleni gyógyszerekkel. E vizsgálatok elvégzését kezelőorvosa rá fogja írni az Ön beteglemlékeztető kártyájára.
- Ha kezelőorvosa úgy találja, hogy Ön tuberkulózisra nézve veszélyeztetett, Remsima-kezelése megkezdése előtt lehet, hogy tuberkulózis elleni gyógyszereket kap.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a tuberkulózis tünetei jelentkeznek a Remsima-kezelés ideje alatt. Ilyen tünetek lehetnek a tartós köhögés, testsúlycsökkenés, fáradtság, láz, éjszakai izzadás.

### Hepatitisz B-vírus

- Tájékoztassa kezelőorvosát a Remsima-kezelés megkezdése előtt, ha Ön a hepatitisz B-vírus hordozója, illetve hepatitisz B-vírus okozta májgyulladásban szenvedett!

- Közölje kezelőorvosával, ha úgy véli, hogy fennállhat Önnél a hepatitisz B-vírus okozta májgyulladás kórokozójával történő fertőződés kockázata!
- Kezelőorvosának vizsgálnia kell, hogy Ön fertőzött-e hepatitisz B-vírussal.
- A TNF-gátló gyógyszerekkel történő kezelés, mint amilyen a Remsima is, újra aktiválhatja a hepatitisz B vírusát azoknál, akik e vírus hordozói, és ez egyes esetekben életveszélyes lehet.
- Ha a hepatitisz B vírusának újraaktiválódását tapasztalja, szükség lehet arra, hogy kezelőorvosa leállítsa a kezelését, és gyógyszereket adhat, például hatásos antivírusos készítményt vagy támogató kezelést.

### Szívproblémák

- Közölje kezelőorvosával, ha Ön bármilyen szívproblémában szenved, mint például az enyhe fokú szívelégtelenség.
- Kezelőorvosa szorosan ellenőrizni fogja az Ön szív működését.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a Remsima-kezelés alatt új tünetei jelentkeznek vagy a meglévő szívpanaszai rosszabbodnak. Ilyen tünetek lehetnek a légszomj vagy lábdagadás.

### Daganat és limfóma

- Mielőtt Remsima-kezelést kap, közölje kezelőorvosával, ha Önnél volt limfómája (a vér egyfajta rákos betegsége) vagy bármilyen más rákos betegsége.
- A súlyos fokú, hosszú ideje fennálló reumatoid artritiszben szenvedő betegeknél lehet, hogy nagyobb a limfóma kialakulásának kockázata.
- A Remsima-kezelésben részesülő betegeknél megnövekedhet a limfóma vagy más rákos betegség kialakulásának az esélye.
- Néhány TNF-gátlóval, köztük infliximabbal kezelt betegnél kialakult a rák egyik ritka formája, melyet hepatoszplenikus T-sejtes limfómának neveznek. E betegek többsége tizenéves fiú vagy fiatal férfi volt, és többségük Crohn-betegségben vagy kolitisz ulcerózában szenvedett. A rák ezen típusa általában halálos kimenetelű volt. E betegek majdnem mindegyike azathiopirin- vagy 6-merkaptopurin tartalmú gyógyszerrel kezelték is a TNF-gátlókon kívül.
- Néhány, infliximabbal kezelt betegnél kialakultak a bőrrák bizonyos fajtái. Ha Ön a bőrén bármilyen változást vagy bőrkinövést észlel a terápia alatt vagy után, tájékoztassa kezelőorvosát.
- Néhány, infliximabbal kezelt rheumatoid arthritises nőnél méhnyakrák alakult ki. A Remsima-t kapó nőknek, beleértve a 60 év felettieket is, kezelőorvosa javasolhatja, hogy rendszeresen résztvegyenek méhnyakrák szűrővizsgálaton.

### Tüdőbetegség vagy erős dohányzás

- Mielőtt Remsima-kezelést kap, közölje kezelőorvosával, ha krónikus obstruktív tüdőbetegségnek (COPD) nevezett betegségben szenved, vagy erős dohányos.
- A Remsima-val kezelt, krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő, vagy erős dohányos betegeknél lehet, hogy nagyobb a hajlamuk a rákos betegségek kialakulására.

### Idegrendszeri betegség

- Mielőtt Remsima-kezelést kap, közölje kezelőorvosával, ha Önnél volt valaha az idegrendszerét érintő problémája. Ilyen például a sclerosis multiplex, a Guillain-Barré-szindróma, ha Önnél szokott görcsrohamra lenni, vagy látóideg-gyulladást állapítottak meg Önnél.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha idegrendszeri betegség tünetei jelentkeznek a Remsima-kezelés ideje alatt. Ilyen tünetek lehetnek a látásban bekövetkező változások, kéz- vagy lábgyengeség, teste bármely részén jelentkező zsibbadás vagy bizsergés.

### Rendellenes nyílások a bőrön

- Mielőtt Remsima-kezelést kap, közölje kezelőorvosával, ha bőrén rendellenes nyílások (fisztulák) vannak.

### Védőoltások

- Ha Ön mostanában kapott, vagy oltásra jegyezték elő tájékoztassa erről kezelőorvosát.
- A Remsima-kezelés megkezdése előtt meg kell kapnia az Önnek ajánlott védőoltásokat. A Remsima-kezelés ideje alatt kaphat bizonyos védőoltásokat, de csak olyanokat, amelyek nem tartalmaznak élő kórokozót (olyan oltóanyagok, amelyek élő, de legyengített fertőző ágenszt tartalmaznak), mivel ezek fertőzéseket okozhatnak.
- Ha Ön a terhessége alatt Remsima-t kapott, akkor csecsemőjénél is nagyobb lehet az élő kórokozót tartalmazó védőoltás utáni fertőzés kialakulásának kockázata a születést követően legfeljebb 6 hónapig. Fontos, hogy tájékoztassa csecsemője kezelőorvosait és más egészségügyi szakembereket arról, hogy a terhessége alatt Remsima-t kapott, hogy eldönthessék, csecsemője mikor kaphat valamilyen védőoltást, beleértve az élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokat is, mint például a (a tuberkulózis megelőzésére alkalmazott) BCG-t. További információkért lásd a Terhesség és szoptatás részt.

### Terápiás alkalmazású fertőző ágensek

- Ha Ön mostanában kapott, vagy előjegyezték terápiás alkalmazású gyengített fertőző ágenssel történő kezelésre (mint pl. a hólyagrák kezelésére alkalmazott hólyagtöltés BCG-vel), tájékoztassa erről kezelőorvosát.

### Műtétek és fogászati beavatkozások

- Közölje kezelőorvosával, ha Ön műtét vagy fogászati beavatkozás előtt áll!
- Tájékoztassa sebészét vagy fogorvosát, hogy Önt Remsima-val kezelik és mutassa meg a betegemlékeztető kártyáját.

### Májproblémák

- Néhány, Remsima-val kezelt betegnél súlyos májproblémák fordultak elő.
- Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha májproblémák tünetei jelentkeznek a Remsima-kezelés ideje alatt. Ilyen tünetek lehetnek a bőr-, illetve a szem sárgasága, sötétbarna színű vizelet, fájdalom vagy duzzanat a gyomor jobb felső részén, ízületi fájdalom, bőrkiütés vagy láz.

### Alacsony vörsejtszám

- Néhány, Remsima-val kezelt betegnél előfordulhat, hogy a szervezet nem termel elegendő mennyiségű olyan vörsejtet, amely segíti a fertőzések leküzdését vagy a vérzés csillapítását.
- Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha az alacsony vörsejtszám tünetei jelentkeznek Önnél a Remsima-kezelés alatt. Ilyen tünetek lehetnek a tartós láz, a könnyen előforduló vérzés vagy véraláfutás, a bőr alatti vérzés okozta apró vörös vagy bíborszínű apró pöttyök vagy a sápadtság.

### Immunrendszeri betegségek

- Néhány, Remsima-val kezelt betegnél előfordult, hogy a lupusznak nevezett immunrendszeri betegség tünetei jelentkeztek.
- Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha Önnél a lupusz tünetei jelentkeznek a Remsima-kezelés ideje alatt. Ilyen tünetek lehetnek az ízületi fájdalom vagy a napfényre érzékeny bőrkiütés az orcákon vagy a karokon.



## **Gyermekek és serdülők**

Ne adja ezt a gyógyszert 18 éven aluli gyermekeknek és serdülőknek, mivel nem állnak rendelkezésre arra vonatkozóan adatok, hogy a gyógyszer ebben a korosztályban biztonságos-e és működik-e.

## **Egyéb gyógyszerek és a Remsima**

A gyulladással járó betegségekben szenvedő betegek általában már kapnak gyógyszereket betegségük kezelésére. Ezek a gyógyszerek mellékhatásokat okozhatnak. Kezelőorvosa meg fogja Önnek mondani, mely egyéb gyógyszereket kell megtartania a Remsima-kezelés alatt.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a Crohn-betegség, kolitisz ulceróza, reumatoid arthritisz, spondilitisz ankilopoetika, arthritisz pszoriatica vagy pszoriázis (pikkelysömör) kezelésére használt egyéb gyógyszereit vagy a vény nélkül kapható gyógyszereket, mint például a vitaminok és a gyógynövénykészítmények.

Különösen fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét alkalmazza:

- Immunrendszerét befolyásoló gyógyszerek.
- Kineret (amely anakinrát tartalmaz). A Remsima és Kineret együttes alkalmazása tilos!
- Orencia (amely abataceptet tartalmaz). A Remsima és Orencia együttes alkalmazása tilos!

Remsima-kezelése alatt Önnek nem szabad élő kórokozót tartalmazó védőoltásokat kapnia. Ha a terhessége alatt Remsima-t kapott, tájékoztassa Remsima-kezeléséről csecsemője kezelőorvosát, és a többi, csecsemőjét gondozó egészségügyi szakembert, mielőtt csecsemője bármilyen védőoltást kap.

Amennyiben nem biztos abban, hogy a fentiek bármelyike vonatkozik-e Önre, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével a Remsima-kezelés előtt!

## **Terhesség, szoptatás és termékenység**

- Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. A Remsima-et terhesség alatt csak akkor szabad alkalmazni, ha azt kezelőorvosa az Ön esetében szükségesnek ítéli.
- Kerülje el a teherbeesést a Remsima-kezelés alatt és az utolsó kezelést követően még legalább 6 hónapig. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy ez idő alatt milyen fogamzásgátlást alkalmazzon.
- Ne szoptasson a Remsima-kezelés alatt, valamint az utolsó Remsima-kezelést követően még legalább 6 hónapig.
- Ha Ön terhessége alatt Remsima-t kapott, akkor a csecsemője nagyobb fertőzésveszélynek lehet kitéve.
- Fontos, hogy tájékoztassa csecsemője kezelőorvosait és más egészségügyi szakembereket az Ön Remsima-kezeléséről, mielőtt csecsemője bármilyen védőoltást kap. Ha Ön a terhessége alatt Remsima-t kapott, csecsemőjénél a születést követő 6 hónapon belül (a tuberkulózis megelőzésére alkalmazott) BCG-vedőoltás alkalmazása súlyos szövődeményekkel, akár halállal járó fertőzést okozhat. Csecsemője a születését követő 6 hónapon belül nem kaphat élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokat, például BCG-t. További információért lásd Védőoltások részt.
- A terhesség alatt infliximabbal kezelt nők csecsemőinél jelentős mértékben csökkent fehérvérsejtszámról számoltak be. Ha csecsemőjénél folytonosan láz és fertőzések lépnek fel, azonnal forduljon csecsemője kezelőorvosához.

## **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Nem valószínű, hogy a Remsima befolyásolja-e a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha fáradtnak érzi magát, szédül vagy rosszul van a Remsima-kezelést követően, ne vezessen és ne üzemeltessen semmilyen gépet.

### **A Remsima nátriumot és szorbitolt tartalmaz**

A Remsima kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes” és 45 mg szorbitolt tartalmaz az egyes 120 mg-os adagonként.

### **3. Hogyan kell alkalmazni a Remsima-t?**

Ezt a gyógyszert mindig pontosan az Ön kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

#### **Reumatoid arthritisz**

Kezelőorvosa a kezelését két, 3 mg/testsúly-kilogrammonként Remsima intravénás infúziós adaggal (vagy anélkül) fogja elkezdni (általában az egyik karjának vénájába adva 2 órás időtartam alatt). Ha a kezelés elején két adag Remsima intravénás infúziót kap, a két kezelést két hetes különbséggel intravénás infúzió formájában kapja meg. 4 héttel az utolsó intravénás infúziót követően a Remsima-t bőr alá adott injekció (szubkután injekció) formájában kapja meg. A Remsima szubkután injekció javasolt dózisa a testtömegtől függetlenül kéthetente egyszer 120 mg.

#### **Pszoriázisos arthritisz, Bechterew kór (spondilitisz ankilopoetika) és pszoriázis,**

Kezelőorvosa a kezelését két, 5 mg/testtömeg-kilogrammos Remsima intravénás infúziós adaggal fogja kezdeni (általában az egyik karjának vénájába adva 2 órás időtartam alatt). A két kezelést két hetes különbséggel intravénás infúzió formájában kapja meg. 4 héttel az utolsó intravénás infúziót követően a Remsima-t bőr alá adott injekció (szubkután injekció) formájában kapja meg. A Remsima szubkután injekció javasolt dózisa a testtömegtől függetlenül kéthetente egyszer 120 mg.

#### **Crohn-betegség és kolitisz ulceróza**

Kezelőorvosa a kezelését két, 5 mg/testtömeg-kilogrammos Remsima intravénás infúziós adaggal fogja kezdeni (általában az egyik karjának vénájába adva 2 órás időtartam alatt). A két kezelést két hetes különbséggel intravénás infúzió formájában kapja meg. 4 héttel az utolsó intravénás infúziót követően a Remsima-t bőr alá adott injekció (szubkután injekció) formájában kapja meg. A Remsima szubkután injekció javasolt dózisa a testtömegtől függetlenül kéthetente egyszer 120 mg.

#### **Hogyan adják be a Remsima-t**

- A Remsima 120 mg-os oldatos injekció kizárólag a bőr alá (szubkután alkalmazás) adható be. Fontos, hogy ellenőrizze a termék címkéjét, hogy meggyőződjön arról, hogy az Önnek felírt, megfelelő készítményt alkalmazza.
- A reumatoid arthritiszes betegeknél a kezelőorvos elkezdheti a Remsima-kezelést két adag Remsima intravénás infúzióval vagy anélkül. Crohn-betegségben, vastagbélgyulladásban, spondilitisz ankilopoetikában, pikkelysömörrel járó ízületi gyulladásban vagy pikkelysömörben szenvedő betegeknél a Remsima-kezelés elején két adag Remsima-infúziót fog kapni.
- .
- Ha a Remsima-kezelés a két adag Remsima intravénás infúzió nélkül kezdődik, az alábbi táblázat mutatja be, várhatóan milyen gyakran fogja megkapni ezt a gyógyszert az első adag után.

2. adag	1 héttel az 1. adag után
3. adag	2 héttel az 1. adag után
4. adag	3 héttel az 1. adag után
5. adag	4 héttel az 1. adag után
További adagok	6 héttel az 1. adag után, majd ezt követően 2 hetente

- Ha a kezelőorvosa vagy egy gondozását végző egészségügyi szakember a kezelés megkezdésekor két adag Remsima intravénás infúziót ad, akkor azokat 2 hét különbséggel kapja

meg, és az első Remsima szubkután injekciót az utolsó intravénás infúzió után 4 héttel kapja meg, amelyet 2 hetente adott Remsima szubkután injekciók fognak követni.

- A Remsima szubkután injekció első dózisát kezelőorvosa felügyelete alatt kapja meg.
- Megfelelő képzést követően, amennyiben úgy érzi, hogy megfelelően elsajátította az injekció beadását, magabiztos a Remsima beadásában, orvosa engedélyezheti,
- hogy a Remsima következő dózisait otthonában beadhassa magának.
- Forduljon kezelőorvosához, ha az öninjekciózással kapcsolatban kérdései vannak. További részletes információt talál ezen tájékoztató „**Használati útmutató**” részében.

#### **Ha az előírtnál több Remsima-t alkalmazott**

Ha az előírtnál több Remsima-t alkalmazott (ha túl nagy mennyiséget injekciózott be egyszeri alkalommal, vagy ha túl gyakran alkalmazta az injekciót), forduljon azonnal kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez. Mindig tartsa magánál a gyógyszer külső dobozát, még akkor is, ha az már üres.

#### **Ha elfelejtette alkalmazni a Remsima-t**

##### Ha legfeljebb 7 napig elfelejtette bevenni az adagot

Ha elfelejtette beadni a Remsima egyik dózisát legfeljebb 7 napig az eredeti ütemezett dózist követően, azonnal pótolja be a kihagyott dózist. A következő dózist ennek megfelelően a következő eredetileg tervezett időpontban alkalmazza, és kövesse az eredeti beadási rendet.

##### Ha 8 vagy ennél több napig elfelejtette bevenni az adagot

Amennyiben a Remsima dózisának beadása az eredeti ütemezett időpontot 8 vagy több nappal meghaladta, ne pótolja a kimaradt dózist. Folytassa a következő adag beadását a legközelebbi eredeti tervezett időpontban, majd kövesse az eredeti beadási rendet.

Ha bizonytalan a Remsima beadási idejét illetően, telefonáljon kezelőorvosának.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

#### **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe, illetve közepes fokú. Néhány beteg azonban súlyos mellékhatásokat tapasztalhat, amelyek kezelést tehetnek szükségessé. A mellékhatások az Ön Remsima-kezelésének befejezését követően is jelentkezhetnek.

##### **Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a következők bármelyikét észleli:**

- **Allergiás reakcióra utaló tünetek**, például az arc, ajak, száj vagy torok duzzanata, mely nyelési vagy légzési nehézséget okozhat, bőrkiütés, csalánkiütés, a kéz, láb vagy boka duzzanata. Az allergiás reakciók közül néhány súlyos vagy életveszélyes is lehet. Az allergiás reakció az injekció beadása után 2 órán belül vagy később alakulhat ki. Az egyéb allergiás mellékhatások az injekció beadását követő 12 napig kialakulhat, például fájdalom az izmokban, láz, ízületi vagy állkapocsfájdalom, torok- vagy fejfájás.
- **Az injekció beadásának helyén fellépő reakciók**, például bőrpír, fájdalom, viszketés, duzzanat, a bőr megkeményedése, bevérzés, vérzés, hideg érzet a bőrön, bizsergő érzés, irritáció, bőrkiütés, fekély, csalánkiütés, hólyagok és hegesedés lehet.
- **Szívproblémára utaló tünetek**, például kellemetlen mellkasi érzés vagy fájdalom, fájdalom a karban, hasi fájdalom, légszomj, szorongás, szédéltség, szédülés, ájulás, izzadás, hányinger (émelygés), hányás, gyors szívdobogás vagy kalapálás érzése a mellkasban, lassú vagy szapora szívverés, és a lábak duzzanata.

- **Fertőzésre utaló tünetek (beleérve a tbc-t)**, például láz, fáradtságérzés, köhögés, amely tartós lehet, légszomj, influenza-szerű tünetek, testsúlycsökkenés, éjszakai izzadás, hasmenés, kisebbedés, gennygyülem a bélben vagy a végbél körül (tályog), fogproblémák vagy vizelezkor jelentkező égő érzés.
- **Daganatos megbetegedésre utaló lehetséges tünetek**, köztük, de nem kizárólag a nyirokcsomók duzzanata, súlycsökkenés, láz, szokatlan bőrelváltozások, az anyajegyek vagy a bőr színének megváltozása vagy szokatlan hüvelyi vérzés.
- **Tüdőproblémákra utaló tünetek**, például köhögés, légzési nehézség vagy mellkasi szorítás.
- **Idegrendszeri problémára utaló tünetek (beleértve a szemproblémákat)**, például sztrók tünetei (az arc, a kar vagy a láb általában egy oldalon fellépő hirtelen zsibbadása vagy gyengesége; hirtelen kialakuló zavartság, beszélesi- vagy beszédértési nehézség; egyik vagy mindkét szemben jelentkező látászavar, járászavar, szédülés, egyensúlyvesztés vagy koordinációs zavar vagy erős fejfájás), görcsrohamok, a test bármely részén jelentkező bizsergés/zsibbadás, vagy kéz- vagy lábgyengeség, a látásban bekövetkező változások, például kettős látás vagy más szemproblémák.
- **Májproblémákra utaló tünetek** (beleértve a hepatitisz B-fertőzést is, ha Önnek korábban hepatitisz B-fertőzése volt), például a bőr- illetve a szem sárgasága, sötétbarna színű vizelet vagy duzzanat a gyomor jobb felső részén, ízületi fájdalom, bőrkiütés vagy láz.
- **Az immunrendszeri betegségekre utaló tünetek**, például ízületi fájdalom vagy napfényre érzékeny bőrkiütés az orcákon vagy karokon (lupusz) vagy köhögés, légszomj, láz vagy bőrkiütés (szarkoidózis).
- **Alacsony vérszámra utaló tünetek**, például tartós láz, könnyen előforduló vérzés, illetve véraláfutás, bőr alatti vérzés okozta vörös vagy biborszínű apró pöttyök vagy sápadtság.
- **Súlyos bőrproblémákra utaló tünetek**, például a törzsön megjelenő vörös, céltáblaszerű foltok vagy körkörös bőrelváltozások, amelyeknek közepén gyakran hólyag van, kiterjedt bőrhámlás és bőrleválás, száj-, torok-, orr-, nemi szervi- és szemfekély, vagy apró, gennyel telített dudorok, amelyek az egész testre kiterjedhetnek. Ezeket a bőrtüneteket láz kísérheti.

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha fentiek közül bármelyiket észleli.

Az alábbi mellékhatásokat a Remsima alkalmazásával összefüggésben figyelték meg:

**Nagyon gyakori:** 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet

- Hasi fájdalom, hányinger
- vírusfertőzések, például herpesz vagy influenza
- felső légúti fertőzések, például orrmelléküreg-gyulladás
- fejfájás
- injekció okozta mellékhatás
- fájdalom.

**Gyakori:** 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- A máj működésének megváltozása, emelkedett májenzimértékek (véréből mutatható ki)
- tüdő vagy mellkasi fertőzés, például hörghurut vagy tüdőgyulladás
- légzési nehézség vagy fájdalmas légzés, mellkasi fájdalom
- gyomor- vagy bélvérzés, hasmenés, emésztési zavar, gyomorégés, székrekedés
- csalánkiütés, viszkető kiütés vagy bőrszárazság
- egyensúlyzavarok vagy szédülés
- láz, fokozott izzadás
- keringési problémák, például alacsony vagy magas vérnyomás
- véraláfutások, hóhullám vagy orrvérzés, melegségérzés, a bőr kivörösödése (kipirulás)
- fáradtság- vagy gyengeségérzés
- bakteriális fertőzések, például vérmérgezés, tályog vagy bőrfertőzés (cellulitisz)
- a bőr fertőzése gomba miatt
- vérrel kapcsolatos problémák, például vérszegénység vagy alacsony fehérvérsejtszám

- nyirokcsomó-duzzanat
- depresszió, alvási problémák
- szemproblémák, például vörös szem és fertőzés
- szapora szívverés (tahikardia) vagy szívdobogásérzés
- ízületek, izmok vagy a hát fájdalma
- húgyúti fertőzések
- pikkelysömör, bőrproblémák, például ekcéma és hajhullás
- az infúzió beadásának helyén jelentkező reakciók, például fájdalom, duzzanat, bőrpír, vagy viszketés
- hidegrázás vagy folyadék felgyülemzése a bőr alatt, mely duzzanatot okoz
- zsibbadás vagy bizsergés.

**Nem gyakori:** 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- Keringési elégtelenség, véna duzzanat
- a véreken kívül felgyülemlett vér (hematóma) vagy véraláfutás,
- bőrproblémák, például hólyagképződés, szemölcsök, a bőr rendellenes elszíneződése vagy pigmentációja, az ajkak duzzanata vagy a bőr megvastagodása vagy kivörösödött-, pikkelyes- és hámló bőr
- súlyos allergiás reakciók (például anafilaxia), lupusznak nevezett immunrendszeri betegség, allergiás reakciók idegen fehérjékre
- elhúzódó sebgyógyulás
- májduzzanat (májgyulladás), epehólyag-duzzanat, májkárosodás
- feledékenység, ingerlékenység, zavartság, idegesség
- szemproblémák, például homályos vagy csökkent látás, duzzadt szem vagy árpa
- szívelégtelenség vagy annak rosszabbodása, alacsony szívritmus
- ájulás
- görcsök, idegrendszeri problémák
- a vastagbél kilyukadása vagy bélelzáródás, hasi fájdalom vagy görcs
- hasnyálmirigy-gyulladás
- gombás fertőzések, például élesztőgomba-fertőzés vagy gombás körömfertőzés,
- tüdőproblémák (például vizenyő)
- folyadékgyülem a tüdő körül (mellúri folyadékgyülem)
- a légutak beszűkülése a tüdőben, ami légzési nehézséget okoz
- a tüdő hártájának gyulladása, ami éles mellkasi fájdalmat okoz és légzőskor rosszabbodik (pleuritisz)
- fertőző gümőkór (tuberkulózis)
- vesefertőzések
- alacsony vérlemezkeszám, magas fehérvérsejtszám, véraláfutás vagy fekete és kék foltok,
- hüvelyi fertőzések
- a saját szervezet elleni „antitesteket” kimutató vérvizsgálati eredmények.

**Ritka:** 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- A vér rákos megbetegedésének egyik fajtája (limfóma)
- a vér nem szállít elegendő oxigént szervezetének, keringési problémák, például az erek szűkülete
- az agyat borító hártya gyulladása (agyhártyagyulladás)
- fertőzések a legyengült immunrendszer miatt
- hepatitisz B vírus fertőzés, ha Önnek korábban hepatitisz B vírusfertőzése volt
- májgyulladás, immunrendszeri probléma miatt (autoimmun hepatitisz),
- a bőr vagy a szem sárgasága májprobléma miatt,
- rendellenes szövetduzzanat vagy –növekedés
- súlyos allergiás reakció, amely eszméletvesztést okozhat és életveszélyes is lehet (anafilaxiás sokk)

- a kis erek duzzanata (érgyulladás)
- immunrendszeri betegségek, melyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (például szarkoidózis)
- immunsejtek felgyülemzése gyulladásos immunválasz következtében (granulomatosis elváltozások)
- érdeklődés hiány, érzélem hiány
- súlyos bőrproblémák, például toxikus epidermális nekrolízis, Stevens-Johnson-szindróma és gennyel telt hólyagos bőrkiütés (akut generalizált exanthémás pustulosis),
- egyéb bőrproblémák, például erythema multiforme, hólyagok és hámló bőr vagy kelések (furunkulózis)
- súlyos idegrendszeri betegségek, például myelitis transversa, sclerosis multiplex-szerű megbetegedés, látóideg-gyulladás és Guillain-Barré-szindróma
- a szem gyulladása, ami a látás változását okozhatja, beleértve a vakságot is
- folyadékgyülem a szívburokban
- súlyos tüdőproblémák (például intersticiális tüdőbetegség)
- melanóma (a bőrrák egy típusa)
- méhnyakrák
- alacsony vörsejtszám, beleértve a fehérvérsejtek számának jelentős csökkenését is,
- a bőr alatti vérzés okozta vörös vagy bíborszínű apró pöttyök
- rendellenes vérfehérje érték, amelyet „komplement faktornak” neveznek, és az immunrendszer részét képezi
- lichenoid reakciók (viszkető vöröseslila bőrkiütések és/vagy fonalszerű fehéresszürke vonalak a nyálkahártyákon).

**Nem ismert:** a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

- Rákos megbetegedés
- egy ritkán előforduló, főleg fiatal férfiakat érintő vérrák (hepatosplenicus T-sejtes limfóma)
- májelégtelenség
- Merkel-sejtes karcinóma (a bőrrák egy típusa)
- Kaposi-szarkóma, a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés. A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában
- a dermatomiozitisznek nevezett állapot súlyosbodása (tünete az izomgyengeséggel együttjáró bőrkiütés)
- szívinfarktus
- agyi érkatasztrófa (sztrók)
- átmeneti látásvesztés az infúzió alatt vagy a beadástól számított 2 órán belül
- élő kórokozót tartalmazó védőoltás okozta fertőzés a legyengült immunrendszer miatt.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Remsima-t tárolni?**

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

- Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében tartsa a készítményt a külső csomagolásában!
- Ez a gyógyszer az eredeti dobozában hűtőszekrényen kívül is tárolható legfeljebb 25°C-on, egyszer 28 napos időtartamig, az eredeti lejárat dátumot nem meghaladó ideig. Ebben az esetben ne tegye újra vissza a hűtött tárolóba. Írja rá az új lejárat dátumát a dobozra, megadva az évet/hónapot/napot. Dobja ki ezt a gyógyszert, ha az új lejárat dátumán belül vagy a dobozra nyomtatott lejárat dátumán belül (amelyik előbb van) nem került felhasználásra.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Remsima?

- A készítmény hatóanyaga az infliximab. Minden 1 ml-es egyadagos előretöltött toll 120 mg infliximabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: ecetsav, nátrium-acetát-trihidrát, szorbitol, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz.

### Milyen a Remsima külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Remsima egy áttetsző vagy opaleszkáló, színtelen vagy enyhén barna oldat egy egyszer használatos előretöltött tollban.

Minden kiszerelés a következőket tartalmazza: 1 előretöltött tollat 2 alkoholos törlőkendővel, 2 előretöltött tollat 2 alkoholos törlőkendővel, 4 előretöltött tollat 4 alkoholos törlőkendővel vagy 6 előretöltött tollat 6 alkoholos törlőkendővel.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Magyarország

### Gyártó

Millmount Healthcare Ltd.  
Block 7  
City North Business Campus  
Stamullen, Co. Meath K32 YD60  
Írország

Nuvisan GmbH  
Wegenerstraße 13,  
89231 Neu Ulm,  
Németország

Nuvisan France SARL  
2400, Route des Colles,  
06410, Biot,  
Franciaország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

Celltrion Healthcare Belgium BVBA  
Tél/Tel: + 32 1528 7418  
BEinfo@celltrionhc.com

**България**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Унгария

**Česká republika**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Maďarsko

**Danmark**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Ungarn

**Deutschland**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Ungarn

**Eesti**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Ungari

**Ελλάδα**

BIANEE A.E.  
Τηλ: +30 210 8009111 – 120

**España**

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

**France**

CELLTRION HEALTHCARE FRANCE SAS  
14 rue Cambacérès 75008 Paris  
Tél: + 33 (0)1 71 25 27 00  
contact\_FR@celltrionhc.com

**Hrvatska**

OKTAL PHARMA d.o.o.  
Tel: +385 1 6595 777

**Lietuva**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Vengrija

**Luxembourg/Luxemburg**

Celltrion Healthcare Belgium BVBA  
Tél/Tel: + 32 1528 7418  
BEinfo@celltrionhc.com

**Magyarország**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Magyarország

**Malta**

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

**Nederland**

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.  
Tel: + 31 20 888 7300  
NLinfo@celltrionhc.com

**Norge**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Ungarn

**Österreich**

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

**Polska**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Węgry

**Portugal**

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

**România**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest



oktal-pharma@oktal-pharma.hr

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Ungaria

#### **Ireland**

Celltrion Healthcare Ireland Limited  
Tel: +353 1 223 4026

#### **Slovenija**

OKTAL PHARMA d.o.o.  
Tel: +386 1 519 29 22  
info@oktal-pharma.si

#### **Ísland**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Ungverjaland

#### **Slovenská republika**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Maďarsko

#### **Italia**

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.  
Tel: +39 0247 927040

#### **Suomi/Finland**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Unkari

#### **Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ: + 357 22741741

#### **Sverige**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Ungern

#### **Latvija**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
1062 Budapest  
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony  
Ungārija

#### **United Kingdom**

Celltrion Healthcare United Kingdom Limited  
Tel: +44 (0)1753 396922

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma {ÉÉÉÉ.hónap}**

#### **Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

#### **7. A készítmény felhasználására vonatkozó útmutatások**

Figyelmesen olvassa el ezeket az útmutatásokat, mielőtt a Remsima tollat alkalmazná. Konzultáljon orvosával, ha a Remsima toll használatával kapcsolatban kérdései lennének.

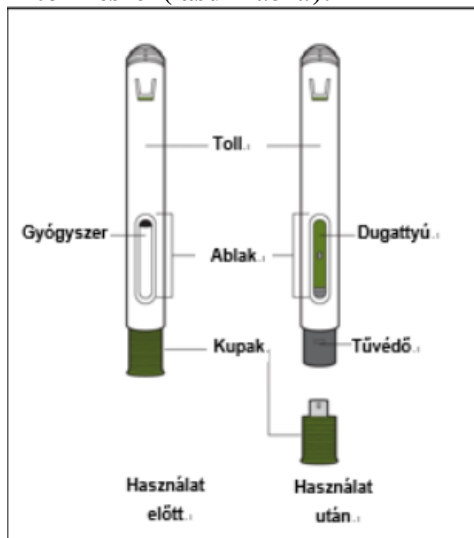
#### **Fontos információk**

- **KIZÁRÓLAG** akkor használja a tollat, ha orvosától megfelelő képzésben részesült a toll helyes használatát és a beadást illetően.
- Kérdezze meg orvosát, hogy milyen gyakran kell az injekciót beadnia.
- Minden alkalommal, amikor beadja az injekciót, válasszon új beadási területet. Minden új beadási helynek legalább 3 cm-re kell lennie az előző beadási helytől.

- **Ne használja** a tollat, ha leejtette vagy ha sérülés látható rajta. Lehetséges, hogy a sérült toll nem működik megfelelően.
- **Ne használja fel újra** a tollat.
- **Soha ne rázza fel** a tollat.

## A Remsima tollról

### A toll részei (lásd A ábra):



A ábra

- **Ne vegye le** addig a kupakot, amíg fel nem készült a beadásra. Ha már levette a kupakot, **ne** tegye vissza a tollra.

## Az injekciózás előkészítése

### 1. Készítse össze az injekciózáshoz szükséges felszerelést.

- Készítsen elő egy jól megvilágított helyen egy tiszta, sík felületet, például asztalt vagy konyhapultot.
- Vegye ki a hűtőszekrényben tárolt fecskendőt a papírdobozából úgy, hogy a fecskendőt a közepénél fogja meg.
- Ellenőrizze, hogy a következő felszerelés rendelkezésére áll-e:
  - Toll
  - Alkoholos törlőkendő
  - Vattapamacs vagy gézlap\*
  - Ragtapasz\*
  - Éles tárgyak tárolására alkalmas tárolóedény\*

\*A készítmény doboza nem tartalmazza.

### 2. Vizsgálja meg a tollat!

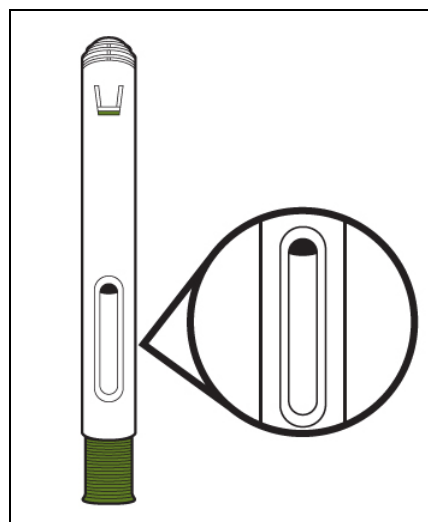
**Ne használja** a tollat, ha:

- Törött vagy sérült.
- A felhasználhatósági idő elmúlt.

### 3. Vizsgálja meg a gyógyszert (lásd B ábra).

A folyadéknak átlátszónak és színtelennek vagy halványbarnának kell lennie. **Ne** használja a tollat, ha a benne levő folyadék zavaros, elszíneződött, vagy ha részecskék láthatók benne.

*Megjegyzés: Légbuborékok láthatók a folyadékban, ez normális.*



B ábra

### 4. Várjon 30 percet!

a. Hagyja a tollat 30 percig szobahőmérsékleten, hogy természetes módon felmelegedhessen. **Ne** melegítse a tollat hőforrás, például forró víz vagy mikrohullámú sütő segítségével.

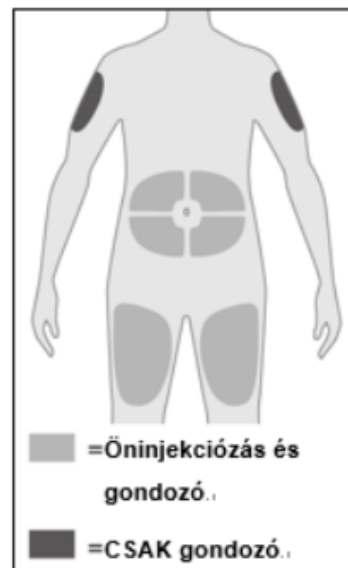
### 5. Az injekció beadási helyének kiválasztása (lásd C ábra).

a. Válasszon ki egy beadási helyet. Az injekció beadható:

- a combok felső részébe.
- a hasba, a köldök körüli 5 cm-es terület kivételével.
- a kar felső részébe (CSAK gondozók által).

**Ne** adja be az injekciót a köldök körüli 5 cm-es területre vagy érzékeny, sérült, zúzódásos vagy heges bőrterületre.

*Megjegyzés: az injekciót minden alkalommal új területre adja be. Minden új injekciós területet legalább 3 cm-re a korábbi injekció helyétől kell kiválasztani.*



C ábra

### 6. Mosson kezét!

a. Mossa meg a kezét szappannal és vízzel, majd alaposan szárítsa meg.

### 7. Tisztítsa meg az injekció beadásának helyét!

a. Tisztítsa meg az injekció beadásának helyét az alkoholos törlőkendővel.

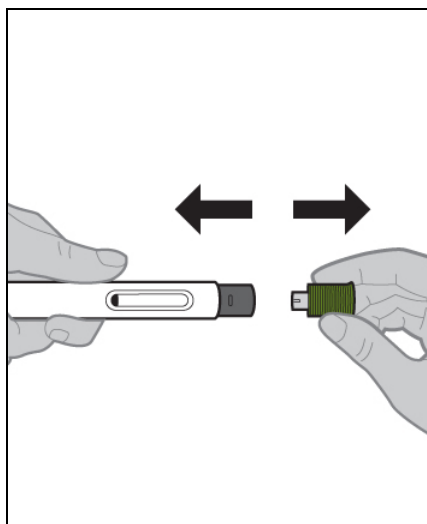
b. Hagyja bőrét megszáradni, mielőtt beadja az injekciót.

**Ne** fújja vagy érintse meg az injekció helyét, mielőtt beadná az injekciót.

## Az injekció beadása

### 8. Vegye le a kupakot (lásd *D ábra*).

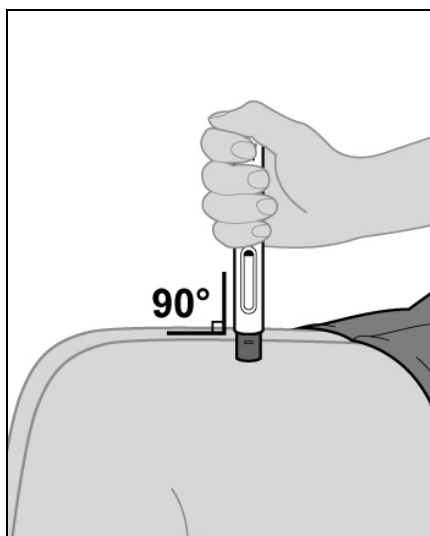
- a. Húzza le a kupakot és tegye félre.  
**Ne érjen a tűhöz. Ellenkező esetben a tű megszúrhatja.**



*D ábra*

### 9. Helyezze a tollat az injekció beadási helyére (lásd *E ábra*).

- a. Tartsa a tollat úgy, hogy annak ablaka látható maradjon.
- b. A bőr összecsisípése vagy nyújtása nélkül helyezze a tollat 90 fokos szögben az injekció beadási helyére.



*E ábra*

**10. Adja be az injekciót (lásd F ábra).**

- a. Nyomja a tollat **erősen** a bőréhez.

*Megjegyzés: amikor az injekciózás elkezdődik, hangos kattánót hall, és az olajzöld dugó rúdja benyomódik az ablakba.*

- b. Tartsa **szilárdan** a tollat a bőréhez nyomva, amíg egy második kattánót nem hall.



F ábra

**11. Az injekciózás befejezése (lásd G ábra)**

- a. Miután egy második hangos kattánót is hallható volt, **szorítsa továbbra is a tollat a bőréhez, és lassan számoljon legalább ötig**, hogy az injekció teljes adagját biztosan bejuttassa..



G ábra

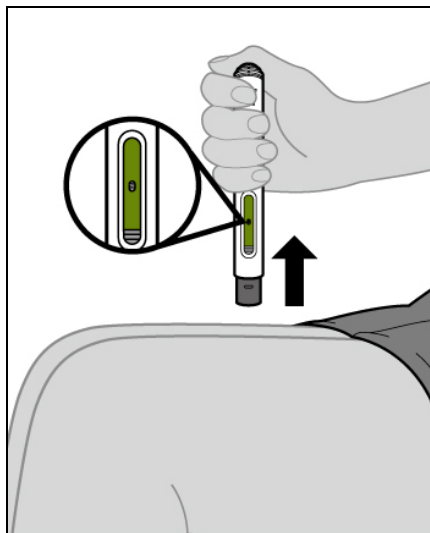
## 12. Vegye el a tollat az injekció beadási helyéről.

- Vizsgálja meg a tollat és ellenőrizze, hogy az olajzöld dugattyú teljesen kitölti az ablakot.
- Emelje fel a tollat az injekció beadási helyéről (lásd *H ábra*).
- Óvatosan nyomjon a beadási helyre egy vattapamacsot vagy gézlapot és szükség esetén alkalmazzon sebtapaszt

**Ne dörzsölje az injekció beadásának helyét.**

*Megjegyzés: miután eltávolította a tollat az injekció beadásának helyéről, a tűt az automata tűvédő borítja be (lásd *I ábra*).*

*Megjegyzés: ha az ablakot nem tölti ki teljesen az olajzöld dugattyú, akkor Ön nem kapta meg a teljes dózist. Ebben az esetben ne használja fel újra a tollat. Hívja fel orvosát azonnal.*



*H ábra*



*I. ábra*

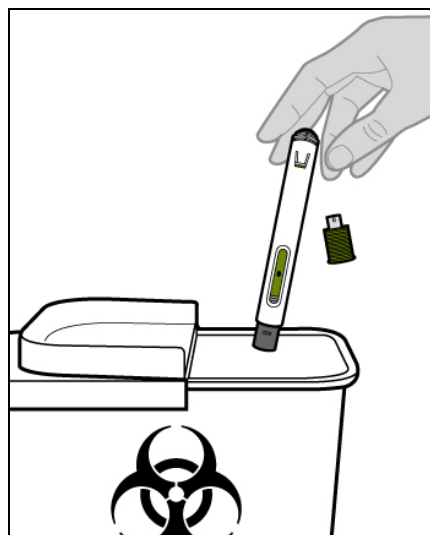
## Az injekciót követően

### 13. A toll kidobása (lásd *J ábra*).

- a. Tegye a használt tollat egy éles tárgyak gyűjtésére alkalmas tárolóedénybe közvetlenül a használat után.
- b. Ha Önnek nincs éles tárgyak gyűjtésére alkalmas tárolóedénye, használhat háztartási szemetest is, amennyiben az:
  - nagy teherbírású műanyagból készült;
  - szorosan zárható, szűrőbiztos tetővel rendelkezik, amelyből az éles részek nem állnak ki;
  - stabil, álló helyzetű;
  - szivárgásmentes; és
  - megfelelő címkével rendelkezik, amely felhívja a figyelmet a benne tárolt veszélyes hulladékra.
- c. Ha az éles tárgyak tárolóedénye szinte teljesen megtelt, a helyi előírásoknak megfelelően kell kiüríteni.

**Ne** használja újra a tollat.

*Megjegyzés: tartsa a tollat és az éles tárgyak tárolóedényét gyermekek elől elzárva.*



*J ábra*