



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

UPUTSTVO ZA LEK

**REMSIMA™,
prašak za koncentrat za rastvor za infuziju,
100 mg,**

Pakovanje: bočica staklena, 1 x 100 mg

Proizvođač: **BIOTEC SERVICES INTERNATIONAL LIMITED**
Biotec House, Central Park, Western Avenue, Bridgend Industrial Estate,
Adresa: **Bridgend, Velika Britanija**

Podnosilac zahteva: **OKTAL PHARMA D.O.O.**

Adresa: **Dušana Dude Timotijevića 9, Beograd**

REMSIMA™, 100 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

INN: infliksimab

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Vi u tome možete da pomognete prijavljivanjem bilo koje neželjene reakcije koja se kod Vas javi. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija, pogledajte informacije na kraju odeljka 4.

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da koristite ovaj lek.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Vaš lekar će Vam takođe dati Karticu za pacijenta sa upozorenjima, koja sadrži važne informacije o bezbednosti kojih morate da budete svesni pre i u toku terapije lekom REMSIMA
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko neko neželjeno dejstvo postane ozbiljno ili primetite neko neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu, molimo Vas da o tome obavestite svog lekara ili farmaceuta

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek REMSIMA i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što počnete da primete lek REMSIMA
3. Kako se upotrebljava lek REMSIMA
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek REMSIMA
6. Dodatne informacije

1. ŠTA JE LEK REMSIMA I ČEMU JE NAMENJEN

Lek REMSIMA sadrži aktivnu supstancu koja se zove infliksimab. Infliksimab je vrsta proteina ljudskog i mišjeg porekla.

Lek REMSIMA spada u grupu lekova koji se nazivaju "TNF blokatori". Koristi se kod odraslih osoba za lečenje sledećih zapaljenskih bolesti:

- Reumatoidni artritis
- Psorijatični artritis
- Ankilozirajući spondilitis (Bechterew-ljeva bolest)
- Psorijaza

Lek REMSIMA se takođe koristi kod odraslih i dece uzrasta od 6 ili više godina za lečenje:

- Kronove bolesti
- Ulceroznog kolitisa

Lek REMSIMA deluje tako što blokira aktivnost proteina koji se zove "faktor nekroze tumora alfa" (TNF α). Ovaj protein učestvuje u zapaljenskim procesima u organizmu i njegovom blokadom se može smanjiti zapaljenje u Vašem organizmu.

Reumatoidni artritis

Reumatoidni artritis je zapaljenska bolest zglobova. Ako imate aktivni reumatoidni artritis, prvo ćete dobiti druge lekove. Ako ne budete reagovali dovoljno dobro na te lekove, dobićete lek REMSIMA, koji ćete primati u kombinaciji sa drugim lekom koji se zove metotreksat kako bi se:

- smanjili znakovi i simptomi Vaše bolesti;
- usporilo oštećenje zglobova;
- poboljšala Vaša fizička funkcionalnost.

Psorijatični artritis

Psorijatični artritis je zapaljenska bolest zglobova, obično praćena psorijazom. Ako imate aktivni psorijatični artritis, prvo ćete dobiti druge lekove. Ako ne budete reagovali dovoljno dobro na te lekove, dobićete lek REMSIMA kako bi se:

- smanjili znakovi i simptomi Vaše bolesti;
- usporilo oštećenje zglobova;
- poboljšala Vaša fizička funkcionalnost.

Ankilozirajući spondilitis (Bechterew-ljeva bolest)

Ankilozirajući spondilitis je zapaljenska bolest kičme. Ako imate ankilozirajući spondilitis, prvo ćete dobiti druge lekove. Ako ne budete reagovali dovoljno dobro na te lekove, dobićete lek REMSIMA kako bi se:

- smanjili znakovi i simptomi Vaše bolesti;
- poboljšala Vaša fizička funkcionalnost.

Psorijaza

Psorijaza je zapaljenska bolest kože. Ako imate umerenu do tešku plak psorijazu, prvo ćete biti lečeni drugim lekovima ili tretmanima, kao što je fototerapija. Ako ne budete reagovali dovoljno dobro na te lekove ili tretmane, dobićete lek REMSIMA kako bi se smanjili znakovi i simptomi psorijaze.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je zapaljenska bolest creva. Ako imate ulcerozni kolitis, prvo ćete dobiti druge lekove. Ako ne budete reagovali dovoljno dobro na te lekove, za lečenje bolesti ćete dobiti lek REMSIMA

Kronova bolest

Kronova bolest je zapaljenska bolest creva. Ako imate Kronovu bolest, prvo ćete uzimati druge lekove. Ako ne budete reagovali dovoljno dobro na njih, dobićete lek REMSIMA.

- za lečenje aktivne Kronove bolesti
- da bi se smanjio broj neprirodnih otvora (fistula) između creva i kože koji nisu bili izlečeni drugim lekovima ili hirurškim putem.

2. ŠTA TREBA DA ZNATE PRE NEGO ŠTO POČNETE DA PRIMATE LEK REMSIMA

Lek REMSIMA ne smete primati:

- ako ste alergični (preosetljivi) na infliksimab (aktivna supstanca u leku REMSIMA) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka REMSIMA (navedeno u odeljku 6),
- ako ste alergični (preosetljivi) na proteine mišjeg porekla,
- ako imate tuberkulozu (TB) ili neku drugu ozbiljnu infekciju kao što je zapaljenje pluća ili sepsa (ozbiljna bakterijska infekcija krvi),
- ako imate umeren ili težak stepen srčane slabosti.

Nemojte da primite lek REMSIMA ukoliko se bilo šta od gore navedenog odnosi na Vas. Ukoliko niste sigurni, razgovarajte sa svojim lekarom pre nego što primite lek REMSIMA

Kada uzimate lek REMSIMA posebno vodite računa:

Obratite se svom lekaru pre nego što počnete da primite lek REMSIMA u sledećim situacijama:

Prethodno lečenje lekom infliksimab

- Recite svom lekaru ukoliko ste se u prošlosti već lečili infliksimabom i sada ponovo započinjete lečenje lekom REMSIMA.
- Ukoliko je prekid u lečenju infliksimabom trajao duže od 16 nedelja, povećan je rizik od pojave alergijskih reakcija kod ponovnog početka lečenja.

Infekcije

- Pre nego što počnete da primite lek REMSIMA obavestite svog lekara ukoliko imate neku infekciju, čak i ako je veoma blaga.
- Pre nego što počnete da primite lek REMSIMA obavestite svog lekara ukoliko ste živeli ili putovali u oblasti u kojima su česte infekcije koje se nazivaju histoplazmoza, kokcidiodomikoza ili

blastomikoza. Ove infekcije izazivaju posebne vrste gljivica koje mogu da deluju na pluća ili druge delove Vašeg organizma.

- Kada ste na terapiji lekom REMSIMA možete lakše da dobijete infekciju. Taj rizik je veći ako imate 65 ili više godina.
- Te infekcije mogu biti ozbiljne, a uključuju tuberkulozu, virusne, gljivične ili bakterijske infekcije, ili druge oportunističke infekcije i sepsu, koja u retkim slučajevima može biti opasna po život.

Odmah obavestite svog lekara ukoliko primetite simptome infekcije u toku lečenja lekom REMSIMA.

Simptomi uključuju povišenu temperaturu, kašalj, simptome nalik na grip, opštu slabost, crvenilo ili osećaj vreline na koži, rane ili probleme sa zubima. Lekar može da Vam preporuči privremeni prekid terapije lekom REMSIMA

Tuberkuloza (TB)

- Veoma je važno da obavestite svog lekara ukoliko ste ikada bolovali od tuberkuloze ili ukoliko ste bili u bliskom kontaktu sa osobom koja je bolovala ili boluje od tuberkuloze.
- Vaš lekar će Vas testirati da bi utvrdio da li imate tuberkulozu. Slučajevi tuberkuloze su prijavljeni kod pacijenata lečenih lekom REMSIMA retko čak i kod pacijenata koji su bili na terapiji lekovima za lečenje tuberkuloze. Vaš lekar će upisati da su Vam urađeni ti testovi u Vašu Karticu za pacijenta sa upozorenjima.
- Ukoliko lekar smatra da kod Vas postoji rizik od razvoja tuberkuloze, postoji mogućnost da primete lekove za lečenje tuberkuloze pre nego što počnete terapiju lekom REMSIMA.

Odmah obavestite svog lekara ukoliko tokom lečenja lekom REMSIMA dobijete simptome tuberkuloze.

Simptomi uključuju uporan kašalj, gubitak telesne mase, zamor, povišenu temperaturu, noćno znojenje.

Virus hepatitisa B (HBV)

- Obavestite svog lekara pre nego što počnete da primete lek REMSIMA ukoliko ste nosilac virusa ili ukoliko imate ili ste imali hepatitis B.
- Obavestite svog lekara ukoliko mislite da ste pod rizikom da se zarazite HBV-om.
- Lekar treba da Vas testira na HBV.
- Lečenje TNF blokatorima, kao što je lek REMSIMA može da dovede do ponovne aktivacije virusa hepatitisa B kod pacijenata koji nose taj virus, što u nekim slučajevima može biti opasno po život.

Srčani problemi

- Obavestite svog lekara ukoliko imate bilo koje srčane probleme, kao što je blaga srčana slabost.
- Vaš lekar će pažljivo da nadzire funkciju Vašeg srca.

Odmah obavestite svog lekara ukoliko tokom terapije lekom REMSIMA dođe do pojave novih simptoma srčane slabosti ili pogoršanja postojećih. Simptomi uključuju kratak dah ili oticanje stopala.

Rak i limfom

- Obavestite svog lekara ukoliko bolujete ili ste ikada bolovali od limfoma (vrsta raka krvi) ili bilo koje druge vrste raka pre nego što počnete da primete lek REMSIMA
- Pacijenti sa teškim oblikom reumatoidnog artritisa, koji već dugo vremena boluju od te bolesti, mogu biti pod većim rizikom od prosečnog za razvoj limfoma.
- Deca i odrasli koji primaju lek REMSIMA mogu biti pod većim rizikom za razvoj limfoma ili neke druge vrste raka.

- Kod nekih pacijenata koji su primali blokatore TNF-a, uključujući lek REMSIMA došlo je do pojave retke vrste raka koji se naziva hepatosplenični T-ćelijski limfom. Većina tih pacijenata su bili adolescenti ili mlađi odrasli muškarci i većina njih su imali ili Kronovu bolest ili ulcerozni kolitis. Ova vrsta raka je obično rezultirala smrtnim ishodom. Skoro svi pacijenti su takođe uzimali i lekove azatioprin ili 6-merkaptopurin uz blokatore TNF-a.
- Kod nekih pacijenata lečenih infliksimabom došlo je do pojave određenih tipova raka kože. Molimo da se obratite lekaru ako tokom ili posle terapije primetite pojavu bilo kakve promene u izgledu kože ili izrasline na koži.

Bolesti pluća ili teški pušači

- Pre nego što počnete da primete lek REMSIMA obavestite svog lekara ukoliko bolujete od bolesti pluća koja se zove hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) ili ukoliko ste težak pušač.
- Pacijenti sa HOBP i pacijenti koji su teški pušači mogu biti pod većim rizikom za razvoj raka dok su na terapiji lekom REMSIMA.

Oboljenje nervnog sistema

- Obavestite svog lekara ukoliko imate ili ste ikada imali problem koji se tiče Vašeg nervnog sistema pre nego što počnete da primete lek REMSIMA. To uključuje multiplu sklerozu, Guillain-Barreov sindrom, ukoliko imate epileptične napade ili Vam je dijagnostikovano "optički neuritis".

Odmah obavestite svog lekara ako tokom lečenja lekom REMSIMA dobijete simptome nervnog oboljenja. Simptomi uključuju promene vida, slabost u rukama ili nogama, utrnulost ili peckanje u bilo kojem delu tela.

Neprirodni otvori na koži (fistule)

- Obavestite svog lekara ukoliko imate bilo kakve neprirodne otvore na koži (fistule) pre nego što počnete da primete lek REMSIMA.

Vakcinacije

- Razgovarajte sa Vašim lekarom ukoliko ste nedavno primili vakcinu ili treba da primite vakcinu.
- Dok ste na terapiji lekom REMSIMA ne smete da primete neke vakcine.
- Neke vakcine mogu da izazovu infekcije. Ukoliko ste primali lek REMSIMA tokom trudnoće, Vaša beba može biti pod većim rizikom da dobije takvu infekciju u periodu od oko šest meseci posle poslednje doze koju ste primili tokom trudnoće. Važno je da kažete lekaru Vaše bebe i drugim zdravstvenim radnicima o Vašoj upotrebi leka REMSIMA tako da oni mogu da odluče kada Vaša beba treba da primi bilo koju vakcinu.

Terapijski infektivni agensi

- Obavestite svog lekara ako ste nedavno primili ili treba da primite terapiju terapijskim infektivnim agensom (poput unosa BCG-a koji se koristi za lečenje kancera).

Operacije ili stomatološki zahvati

- Obavestite svog lekara ukoliko treba da imate bilo kakvu hiruršku intervenciju ili stomatološki zahvat.
- Obavestite svog hirurga ili stomatologa koji će obavljati operaciju/zahvat da ste na terapiji lekom REMSIMA i pokažite im svoju Karticu za pacijenta sa upozorenjima.

Deca i adolescenti

Gore navedene informacije se odnose i na decu i adolescente. Osim toga:

- Kod neke dece i adolescenta koji su primali TNF blokatore kao što je lek REMSIMA došlo je do razvoja raka, uključujući i neuobičajene vrste raka koji su ponekad imali smrtni ishod.
- Kod dece koja su primala lek REMSIMA infekcije su se više javljale u poređenju sa odraslim pacijentima.
- Deca bi trebalo da prime preporučenu vakcinu pre početka terapije lekom REMSIMA.

Lek REMSIMA sme da se primenjuje samo kod dece i adolescenata za lečenje Kronove bolesti i ulceroznog kolitisa. Ova deca moraju da imaju 6 godina ili da su starija.

Ukoliko niste sigurni da li se bilo šta od gore navedenog odnosi na Vas, razgovarajte sa svojim lekarom pre nego što počnete da primete lek REMSIMA.

Primena drugih lekova

Pacijenti koji boluju od zapaljenskih bolesti već uzimaju lekove za lečenje tih bolesti. Ti lekovi mogu da izazovu neželjene reakcije. Vaš lekar će Vas savetovati koje druge lekove morate da nastavite da uzimate dok primete lek REMSIMA.

Obavestite svog lekara ukoliko uzimate ili ste nedavno uzimali bilo koje druge lekove, uključujući druge lekove koji se koriste u lečenju Kronove bolesti, ulceroznog kolitisa, reumatoidnog artritisa, ankilozirajućeg spondilitisa, psorijatičnog artritisa ili psorijaze, ili lekove koje ste nabavili bez recepta, kao što su vitamini i biljni lekovi.

Posebno obavestite svog lekara ukoliko uzimate neki od sledećih lekova:

- Lekove koji deluju na Vaš imunološki sistem.
- Lek koji sadrži aktivnu supstancu anakinra. REMSIMA i anakinra ne smeju da se istovremeno uzimaju.
- Lek koji sadrži aktivnu supstancu abatacept. REMSIMA i abatacept ne smeju da se istovremeno uzimaju.

Ukoliko niste sigurni da li se bilo šta od gore navedenog odnosi na Vas, razgovarajte sa Vašim lekarom ili farmaceutom pre nego što počnete da primete lek REMSIMA.

Primena leka REMSIMA u periodu trudnoće i dojenja

- Ukoliko ste trudni ili dojite, mislite da ste trudni ili planirate da ostanete u drugom stanju, obratite se svom lekaru za savet pre nego što počnete da primete ovaj lek. Ne preporučuje se upotreba leka REMSIMA u trudnoći.
- Morate da se zaštitite od trudnoće tokom lečenja lekom REMSIMA i 6 meseci posle prestanka lečenja. U tom periodu obavezno koristite kontracepciju.
- Nemojte da dojite dok primete lek REMSIMA niti 6 meseci nakon što ste poslednji put primili lek REMSIMA.
- Ukoliko ste primali lek REMSIMA u toku trudnoće, Vaša beba može biti pod većim rizikom da dobije infekciju. Važno je da kažete lekaru Vaše bebe i drugim zdravstvenim radnicima o Vašoj upotrebi leka REMSIMA pre nego što beba primi bilo koju vakcinu (za više informacija videti odeljak o vakcinaciji).

Uticaj leka REMSIMA na upravljanje motornim vozilima i rukovanje mašinama

Malo je verovatno da bi lek REMSIMA mogao da utiče na Vašu sposobnost upravljanja motornim vozilima ili rukovanje mašinama. Ako se posle primene leka REMSIMA osećate umorno ili loše, nemojte da vozite ni da upravljate alatima ili mašinama.

Važne informacije o nekim sastojcima leka REMSIMA

REMSIMA sadrži natrijum.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi tj. suštinski je bez natrijuma.

3. KAKO SE UPOTREBLJAVA LEK REMSIMA

Kako se lek REMSIMA primenjuje

- Lek REMSIMA će Vam dati Vaš lekar ili medicinska sestra u bolnici ili na klinici
- Vaš lekar ili medicinska sestra će pripremiti REMSIMA rastvor za injekciju
- REMSIMA rastvor će se polako ubrizgavati (tokom perioda od 2 sata) u jednu od Vaših vena. Obično će to biti vena na ruci. Ovakav način primene leka zove se „intravenska infuzija“. Posle treće doze, Vaš lekar može odlučiti da Vam primeni infuziju leka REMSIMA u trajanju od jednog sata.
- Bićete pod nadzorom dok primete lek REMSIMA kao i 1 do 2 sata posle toga.

Koju količinu leka REMSIMA ćete primiti

- Lekar će doneti odluku koju dozu (u mg) leka REMSIMA ćete primiti i koliko često. To će zavisiti od Vaše bolesti, telesne mase i od toga koliko dobro reagujete na lek REMSIMA.
- Tabela koja sledi pokazuje koliko se često lek REMSIMA obično primenjuje.

1. doza	nedelja 0
2. doza	2 nedelje posle Vaše 1. doze
3. doza	6 nedelja posle Vaše 1. doze
Sledeće doze	Svaki 6 do 8 nedelja, u zavisnosti od Vaše bolesti

Reumatoidni artritis

Uobičajena doza je 3 mg po kilogramu telesne mase.

Psorijatični artritis, ankilozirajući spondilitis (Bechterewljeva bolest), psorijaza, ulcerozni kolitis i Kronova bolest

Uobičajena doza je 5 mg po kilogramu telesne mase.

Upotreba kod dece i adolescenata

Lek REMSIMA se daje deci samo ukoliko se leče od Kronove bolesti ili ulceroznog kolitisa. Ta deca moraju imati 6 ili više godina.

Ako ste uzeli više leka REMSIMA nego što je trebalo

Budući da Vam ovaj lek daje Vaš lekar ili medicinska sestra, malo je verovatno da ćete dobiti previše leka. Nisu poznate neželjene reakcije kod primene prevelike količine leka REMSIMA.

Ako ste zaboravili da uzmete lek REMSIMA

Ukoliko zaboravite ili propustite da odete na zakazanu terapiju lekom REMSIMA zakažite novi pregled što je moguće pre.

Ukoliko imate bilo kakva pitanja vezana za upotrebu ovog leka, pitajte svog lekara.

4. MOGUĆA NEŽELJENA DEJSTVA

Kao i svi lekovi, i ovaj lek može da izazove neželjene reakcije, mada se one neće javiti kod svakog pacijenta. Većina neželjenih reakcija su blage do umerene. Međutim, pojedini pacijenti mogu da imaju ozbiljne neželjene reakcije koje mogu da zahtevaju lečenje. Neželjene reakcije mogu da se pojave i posle prestanka Vaše terapije lekom REMSIMA.

Odmah obavestite lekara ako primetite bilo šta od sledećeg:

- **Znakove alergijske reakcije** kao što su oticanje lica, usana, usta ili grla, što može da stvori poteškoće prilikom gutanja ili disanja, osip po koži, koprivnjača, oticanje šaka, stopala ili gležnjeva. Alergijska reakcija može da se javi u roku od 2 sata posle primanja infuzije ili kasnije. Drugi znaci alergijske reakcije koji mogu da se jave i do 12 dana posle infuzije su bol u mišićima, povišena temperatura, bol u zglobovima ili vilici, bol u grlu ili glavobolja.
- **Znakove srčanih problema** kao što su nedostatak vazduha, oticanje stopala ili promene srčanog ritma.
- **Znakove infekcije (uključujući tuberkulozu)** kao što su povišena temperatura, zamor, (uporan) kašalj, kratak dah, simptomi nalik na grip, gubitak telesne mase, noćno znojenje, proliv, rane, problemi sa zubima ili peckanje prilikom mokrenja.
- **Znakove problema sa plućima** kao što su kašalj, otežano disanje ili stezanje u grudima.
- **Znakove problema sa nervnim sistemom (uključujući probleme sa očima)** kao što su epileptični napadi, peckanje ili utrnulost bilo kojeg dela tela, slabost u rukama ili nogama, promene vida, poput duple slike ili drugi problemi sa očima.
- **Znakove problema sa jetrom** kao što su žuta prebojenost kože ili beonjača, urin tamno smeđe boje ili bol u gornjem desnom delu stomaka, povišena temperatura.
- **Znakove poremećaja imunološkog sistema koji se zove lupus** kao što su bol u zglobovima ili osip na obrazima ili rukama koji je osetljiv na sunce.
- **Znakove smanjenog broja krvnih ćelija** kao što su dugotrajna povišena temperatura, krvarenje ili stvaranje modrica lakše nego što je uobičajeno ili bledilo.

Odmah obavestite svog lekara ukoliko primetite bilo šta od gore navedenog.

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)

- Bol u stomaku, mučnina
- Virusne infekcije kao što su herpes ili grip

- Infekcije gornjeg dela respiratornog trakta, kao što je sinuzitis (upala sinusa)
- Glavobolja
- Neželjena reakcija kao posledica infuzije
- Bol

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek)

- Poremećaj funkcije jetre, povišene vrednosti enzima jetre (što se vidi na osnovu rezultata analize krvi)
- Infekcije pluća ili grudnog koša, kao što su bronhitis ili pneumonija (upala pluća)
- Otežano ili bolno disanje, bol u grudima
- Krvarenje u želucu ili crevima, proliv, loša probava, gorušica, zatvor
- Koprivnjača, osip praćen svrabom ili suva koža
- Problemi sa ravnotežom ili vrtoglavica
- Povišena temperatura, pojačano znojenje
- Problemi sa cirkulacijom, kao što su nizak ili visok krvni pritisak
- Modrice, naleti vrućine ili krvarenje iz nosa, vrućina, crvena koža (crvenilo)
- Zamor ili slabost
- Bakterijske infekcije kao što su trovanje krvi, apsces ili infekcija kože (celulitis)
- Poremećaji krvne slike, kao što su anemija ili nizak broj belih krvnih ćelija (leukocita)
- Otečeni limfni čvorovi
- Depresija, problemi sa spavanjem
- Problemi sa očima, uključujući crvene oči i infekcije
- Ubrzan rad srca (tahikardija) ili palpitacije (lupanje srca)
- Bol u zglobovima, mišićima ili leđima
- Infekcije mokraćnih puteva
- Psorijaza, problemi sa kožom, kao što su ekcem i opadanje kose
- Reakcije na mestu davanja injekcije, kao što su bol, oticanje, crvenilo ili svrab
- Drhtavica, nagomilavanje tečnosti ispod kože koje izaziva oticanje
- Osećaj trnjenja ili peckanje

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek)

- Nedostatak u snabdevanju krvlju, oticanje vena
- Problemi sa kožom, kao što su plikovi, bradavice, neprirodna boja kože ili pigmentacija ili oticanje usana
- Teške alergijske reakcije (npr. anafilaksa), poremećaj imunog sistema poznat kao lupus, alergijske reakcije na strane proteine
- Otežano zarastanje rana
- Oticanje jetre (hepatitis) ili žučne kese, oštećenje jetre
- Zaboravnost, razdražljivost, konfuzija, nervoza
- Problemi sa očima uključujući zamagljen ili oslabljen vid, natečene oči ili pojava čmickica
- Novonastala srčana slabost ili pogoršanje postojećeg, usporen rad srca
- Nesvestica
- Konvulzije (epileptički napadi), problemi sa živcima
- Otvor u crevu ili blokada creva, bol u stomaku ili grčevi
- Oticanje pankreasa (upala pankreasa)

- Gljivične infekcije kao što je infekcija uzrokovana kvascima
- Problemi sa plućima (kao što je edem)
- Nakupljanje tečnosti oko pluća (pleuralni izliv)
- Infekcije bubrega
- Smanjen broj trombocita, prevelik broj belih krvnih ćelija
- Infekcije vagine.

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek)

- Vrsta raka krvi (limfom)
- Nedovoljno snabdevanje organizma kiseonikom putem krvi, poremećaji cirkulacije kao što je suženje krvnih sudova
- Zapaljenje membrane mozga (meningitis)
- Infekcije zbog oslabljenog imunološkog sistema
- Infekcija virusom hepatitisa B ako ste u prošlosti već imali hepatitis B
- Neprirodno oticanje ili rast tkiva
- Oticanje malih krvnih sudova (vaskulitis)
- Poremećaji imunološkog sistema koji mogu da utiču na pluća, kožu i limfne čvorove (kao što je sarkoidoza).
- Nedostatak motivacije ili emocija
- Ozbiljne kožne bolesti kao što su toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom ili multififormni eritem, problemi sa kožom kao što su gnojni čirevi
- Ozbiljni poremećaji nervnog sistema kao što su transverzalni mijelitis, bolest nalik multiploj sklerozi, optički neuritis i Guillain-Barre-ov sindrom
- Nakupljanje tečnosti u srčanoj maramici (perikardijalna efuzija)
- Ozbiljni problemi sa plućima (kao što je intersticijalna bolest pluća)
- Melanom (vrsta raka kože)

Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

- Rak kod dece i odraslih
- Redak rak krvi koje se najčešće javlja kod mladih osoba (hepatosplenični T-ćelijski limfom)
- Oslabljena funkcija jetre
- Rak Merkelovih ćelija (vrsta raka kože).
- Pogoršanje stanja koje se naziva dermatomiozitis (ispoljava se kao osip kože praćen mišićnom slabošću)

Dodatne neželjene reakcije kod dece i adolescenata

Kod dece koja su primala lek REMSIMA za lečenje Kronove bolesti postojale su izvesne razlike u neželjenim reakcijama u poređenju sa odraslima koji su primali lek REMSIMA za lečenje Kronove bolesti. Kod dece su se više javljale sledeće neželjene reakcije: smanjen broj crvenih krvnih ćelija (anemija), krv u stolici, smanjen broj belih krvnih ćelija (leukopenija), crvenilo ili navala vrućine, virusne infekcije, smanjen broj neutrofila - vrste belih krvnih ćelija koje se bore protiv infekcije (neutropenija), prelom kostiju, bakterijske infekcije i alergijske reakcije disajnih puteva.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavlivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. KAKO ČUVATI LEK REMSIMA

Rok upotrebe

Rok upotrebe pre otvaranja: 51 mesec.

Nemojte koristiti ovaj lek posle isteka roka upotrebe koji je naznačen na unutrašnjem pakovanju i na kutiji leka posle oznake „EXP:/Važi do:“. Rok upotrebe se odnosi na poslednji dan tog meseca.

Rok upotrebe posle otvaranja leka: Nakon otvaranja lek upotrebiti odmah.

Rekonstituisan rastvor hemijski i fizički je stabilan tokom 24 sata na sobnoj temperaturi (25 °C). Iz mikrobioloških razloga, lek treba upotrebiti što pre, odnosno u roku od 3 sata od rekonstitucije i razređivanja. Ako se ne primeni odmah po pripremi, za trajanje i uslove čuvanja rastvora pre upotrebe odgovoran je korisnik, a rastvor se ne sme čuvati duže od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8°C.

Čuvanje:

Lek REMSIMA čuvaju zdravstveni radnici u bolnici ili na klinici. Podaci o čuvanju, ukoliko Vam budu potrebni, su sledeći:

Čuvati ovaj lek van domašaja i vidokruga dece!

Čuvati u frižideru na temperaturi od 2°C do 8°C.

Nemojte koristiti ovaj lek ukoliko dođe do promene boje ili su prisutne čestice.

6. DODATNE INFORMACIJE

Šta sadrži lek REMSIMA

Aktivna supstanca je infliksimab. Jedna bočica sadrži 100 mg infliksimaba. Posle rekonstitucije 1 mL sadrži 10 mg infliksimaba.

Pomoćne supstance su: saharoza; polisorbit 80; natrijum-dihidrogenfosfat, monohidrat; dinatrijum-fosfat, dihidrat.

Kako izgleda lek REMSIMA i sadržaj pakovanja

Lek REMSIMA je dostupan u obliku praška za koncentrat za rastvor za infuziju, u staklenoj bočici.

Prašak je bele boje.

Pakovanje: složiva kartonska kutija koja sadrži 1 bočicu i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i Proizvođač

Nosilac dozvole:

OKTAL PHARMA D.O.O.

Dušana Dude Timotijevića 9, Beograd

Proizvođač:

BIOTEC SERVICES INTERNATIONAL LIMITED

Biotec House, Central Park, Western Avenue, Bridgend Industrial Estate, Bridgend, Velika Britanija

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Mart, 2015.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

515-01-03731-14-001 od 19.05.2015.

.....

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA

Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

Lek REMSIMA, u kombinaciji sa metotreksatom, je indikovano za smanjenja znakova i simptoma, kao i za poboljšanje fizičkih funkcija kod:

- odraslih pacijenata sa aktivnom bolešću čiji odgovor na antireumatske lekove koji modifikuju tok bolesti (*eng. disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD*), uključujući metotreksat, nije bio odgovarajući.
- odraslih pacijenata sa teškom, aktivnom i progresivnom bolešću, koji prethodno nisu bili lečeni metotreksatom ili drugim antireumatskim lekovima koji modifikuju tok bolesti (DMARD).

Kod ovih pacijenata, rendgenskim snimcima je pokazano smanjenje brzine progresije oštećenja zglobova (videti odeljak 5.1 Sažetka karakteristika leka).

Kronova bolest kod odraslih

Lek REMSIMA je indikovano za:

- lečenje umerenog do teškog oblika aktivne Kronove bolesti kod odraslih pacijenata koji nisu odreagovali na potpunu i odgovarajuću terapiju kortikosteroidom i/ili imunosupresivom; ili koji ne podnose ili kod kojih postoje medicinske kontraindikacije za takve terapije.
- lečenje fistuloznog oblika aktivne Kronove bolesti kod odraslih pacijenata koji nisu odreagovali na punu i odgovarajuću konvencionalnu terapiju (uključujući antibiotike, drenažu i imunosupresivnu terapiju).

Kronova bolest kod dece

Lek REMSIMA je indikovano za lečenje teškog oblika aktivne Kronove bolesti kod dece i adolescenata uzrasta od 6 do 17 godina, koji nisu odreagovali na konvencionalnu terapiju, uključujući kortikosteroid, imunomodulator i primarnu nutritivnu terapiju; ili koji ne podnose takve vrste terapija ili su one kontraindikovane kod njih. Infliksimab je ispitivan samo u kombinaciji sa konvencionalnom imunosupresivnom terapijom.

Ulcerozni kolitis

Lek REMSIMA je indikovano za lečenje umerenog do teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa kod odraslih pacijenata koji nisu na odgovarajući način odreagovali na konvencionalnu terapiju uključujući kortikosteroide i 6-merkaptopurin (6-MP) ili azatioprin (AZA), ili koji ne podnose ili kod kojih postoje medicinske kontraindikacije za takve terapije.

Ulcerozni kolitis kod pedijatrijskih pacijenata

Lek REMSIMA je indikovano za lečenje teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa kod dece i adolescenata uzrasta od 6 do 17 godina, koji nisu na odgovarajući način odreagovali na konvencionalnu terapiju, uključujući kortikosteroide i 6-merkaptopurin (6-MP) ili azatioprin (AZA), ili koji ne podnose ili kod kojih postoje medicinske kontraindikacije za takve terapije.

Ankilozirajući spondilitis

Lek REMSIMA je indikovano za lečenje teškog, aktivnog ankilozirajućeg spondilitisa kod odraslih pacijenata koji nisu na odgovarajući način odreagovali na konvencionalnu terapiju.

Psorijatični artritis

Lek REMSIMA je indikovano za lečenje aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa kod odraslih pacijenata kod kojih odgovor na prethodno lečenje antireumatskim lekovima koji modifikuju tok bolesti (DMARD nije bio odgovarajući).

Lek REMSIMA treba primenjivati:

- u kombinaciji sa metotreksatom
- ili samostalno kod pacijenata koji ne podnose metotreksat ili je kod njih metotreksat kontraindikovano.

Pokazano je da infliksimab poboljšava funkcionalnu sposobnost kod pacijenata sa psorijatičnim artritismom i smanjuje brzinu napredovanja oštećenja perifernih zglobova, što je procenjeno na osnovu rendgenskih snimaka kod pacijenata sa poliartikularnim simetričnim podtipovima bolesti (videti odeljak 5.1 Sažetka karakteristika leka).

Psorijaza

Lek REMSIMA je indikovano za lečenje umerene do teške plak psorijaze kod odraslih pacijenata kod kojih je druga sistemska terapija, uključujući ciklosporin, metotreksat ili psoralen ultraljubičastu A svetlost (PUVA), neefikasna, kontraindikovana ili je pacijenti ne podnose (videti odeljak 5.1 Sažetka karakteristika leka).

Doziranje i način primene

Lečenje lekom REMSIMA uvodi se i primenjuje pod kontrolom lekara specijalista koji imaju iskustva u postavljanju dijagnoze i lečenju reumatoidnog artritisa, inflamatornih bolesti creva, ankilozirajućeg spondilitisa, psorijatičnog artritisa ili psorijaze. Lek REMSIMA treba primenjivati intravenski. Infuziju leka REMSIMA treba da primenjuju osposobljeni zdravstveni radnici koji su obučeni da prepoznaju bilo koji problem u vezi sa infuzijom. Pacijentima koji primaju lek REMSIMA treba dati Uputstvo za lek i posebnu karticu sa upozorenjima.

U toku lečenja lekom REMSIMA, treba prilagoditi istovremenu terapiju drugim lekovima, npr. kortikosteroidima i imunosupresivima.

Doziranje

Odrasli (≥ 18 godina)

Reumatoidni artritis

3 mg/kg se daje u vidu intravenske infuzije, posle čega slede dodatne infuzije u dozi od 3 mg/kg u 2. i 6. nedelji posle prve infuzije, a zatim na svakih 8 nedelja posle toga.

Lek REMSIMA se mora davati istovremeno sa metotreksatom.

Dostupni podaci ukazuju da se klinički odgovor obično postiže u roku od 12 nedelja lečenja. Ako posle tog perioda odgovor pacijenta na terapiju više nije odgovarajući ili je pacijent prestao da reaguje, može se razmotriti postepeno povećanje doze za oko 1,5 mg/kg do maksimalne doze od 7,5 mg/kg na svakih 8 nedelja. Alternativno, može se razmotriti primena doze od 3 mg/kg na svake 4 nedelje. Ukoliko se postigne odgovarajući odgovor, treba nastaviti lečenje odabranom dozom i učestalošću primene. Dalji nastavak lečenja treba pažljivo razmotriti kod pacijenata kod kojih ne postoje dokazi o koristi terapije u toku prvih 12 nedelja lečenja ili posle korekcije doze.

Umereno do izrazito aktivna Kronova bolest

5 mg/kg se daje u vidu intravenske infuzije, a zatim se 2 nedelje posle prve infuzije daje dodatna infuzija u dozi od 5 mg/kg. Ukoliko pacijent ne reaguje na terapiju posle 2 doze, ne bi trebalo nastaviti lečenje infliksimabom. Na osnovu dostupnih podataka ne preporučuje se dalje lečenje infliksimabom kod pacijenata koji nisu reagovali na terapiju u roku od 6 nedelja posle početne infuzije.

Kod pacijenata koji su odreagovali na terapiju, alternativne strategije za dalje lečenje su:

- terapija održavanja: dodatna infuzija u dozi od 5 mg/kg u 6. nedelji posle početne doze, a posle toga infuzije na svakih 8 nedelja ili
- ponovna primena: infuzija u dozi od 5 mg/kg ako se ponovo jave znaci i simptomi bolesti (videti "Ponovna primena" u tekstu koji sledi i odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Premda ne postoje komparativni podaci, ograničeni podaci o pacijentima koji su inicijalno odreagovali na dozu od 5 mg/kg, ali se odgovor potom izgubio, ukazuju na to da se kod nekih pacijenata povećanjem doze može ponovo uspostaviti terapijski odgovor (videti odeljak 5.1 Sažetka karakteristika leka). Dalji nastavak terapije treba pažljivo razmotriti kod pacijenata kod kojih ne postoje dokazi o koristi terapije posle korekcije doze.

Fistulozna, aktivna Kronova bolest

5 mg/kg se daje u vidu intravenske infuzije, posle čega slede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg 2. i 6. nedelje posle prve infuzije. Ukoliko pacijent ne reaguje na terapiju posle 3 doze, ne bi trebalo nastaviti lečenje infliksimabom.

Kod pacijenata koji su odgovorili na terapiju, alternativne strategije za nastavak lečenja su:

- terapija održavanja: dodatne infuzije od 5 mg/kg na svakih 8 nedelja ili
- ponovna primena: infuzija od 5 mg/kg ukoliko se ponovo jave znaci ili simptomi bolesti, posle čega slede infuzije od 5 mg/kg na svakih 8 nedelja (videti 'Ponovna primena' u daljem tekstu i odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Premda ne postoje komparativni podaci, ograničeni podaci kod pacijenata koji su inicijalno odgovorili na dozu od 5 mg/kg, ali se odgovor potom izgubio, ukazuju na to da se kod nekih pacijenata povećanjem doze može ponovo uspostaviti terapijski odgovor (videti odeljak 5.1 Sažetka karakteristika leka). Dalji nastavak terapije treba pažljivo uzeti u obzir kod pacijenata kod kojih ne postoje dokazi o terapijskoj koristi posle prilagodavanja doze.

Iskustvo sa ponovnom primenom leka u slučaju ponovne pojave znakova i simptoma Kronove bolesti je

ograničeno i ne postoje komparativni podaci o odnosu koristi i rizika alternativnih strategija za nastavak lečenja.

Ulcerozni kolitis

5 mg/kg se daje u vidu intravenske infuzije, posle čega slede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg, 2. i 6. nedelje posle prve infuzije, a zatim na svakih 8 nedelja posle toga.

Dostupni podaci ukazuju na to da se klinički odgovor obično javlja u roku od 14 nedelja lečenja, tj. posle tri doze. Treba pažljivo razmotriti nastavak lečenja kod pacijenata kod kojih se u toku ovog perioda ne uoče dokazi o koristi terapije.

Ankilozirajući spondilitis

5 mg/kg se daje u vidu intravenske infuzije, posle čega slede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg, 2. i 6. nedelje posle prve infuzije, a zatim na svakih 6 do 8 nedelja. Ukoliko pacijent ne odreaguje na terapiju posle 6 nedelja (tj. posle 2 doze), ne bi trebalo nastaviti lečenje infliksimabom.

Psorijatični artritis

5 mg/kg se daje u vidu intravenske infuzije, posle čega slede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg, 2. i 6. nedelje posle prve infuzije, a zatim na svakih 8 nedelja posle toga.

Psorijaza

5 mg/kg se daje u vidu intravenske infuzije, posle čega slede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg, 2. i 6. nedelje posle prve infuzije, a zatim na svakih 8 nedelja posle toga. Ukoliko pacijent ne odreaguje na terapiju posle 14 nedelja (tj. posle 4 doze), ne bi trebalo nastaviti lečenje infliksimabom.

Ponovna primena kod Kronove bolesti i reumatoidnog artritisa

Ukoliko se ponovo pojave znaci i simptomi bolesti, lek REMSIMA se može ponovno primeniti u periodu od 16 nedelja od poslednje infuzije. U kliničkim ispitivanjima reakcije kasne preosetljivosti su bile povremene i javljale su se nakon što se infliksimab nije primenjivao u periodu kraćem od godinu dana (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Neželjena dejstva). Nisu utvrđeni bezbednost i efikasnost ponovne primene ako je period u kojem se infliksimab nije davao duži od 16 nedelja. To se odnosi i na pacijente koji imaju Kronovu bolest i na pacijente koji imaju reumatoidni artritis.

Ponovna primena kod ulceroznog kolitisa

Bezbednost i efikasnost ponovne primene nije utvrđena, osim kada se daje svakih 8 nedelja (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Neželjena dejstva).

Ponovna primena kod ankilozirajućeg spondilitisa

Bezbednost i efikasnost ponovne primene nije utvrđena, osim kada se daje svakih 6 do 8 nedelja (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Neželjena dejstva).

Ponovna primena kod psorijatičnog artritisa

Bezbednost i efikasnost ponovne primene nije utvrđena, osim kada se daje svakih 8 nedelja (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Neželjena dejstva).

Ponovna primena kod psorijaze

Ograničeno iskustvo ponovne primene leka kod pacijenata sa psorijazom davanjem jedne doze leka infliksimab posle 20 nedelja ukazuje na smanjenu efikasnost i povećanu učestalost blagih do umerenih reakcija na infuziju u poređenju sa onima tokom prvobitne primene uvodne terapije (videti odeljak 5.1 Sažetka karakteristika leka).

Ograničeno iskustvo vezano za ponovnu primenu leka zbog novog izbijanja bolesti ponavljanjem uvodnog režima lečenja, pokazuje veću incidencu reakcija vezanih za infuziju, uključujući i ozbiljne reakcije, u poređenju sa terapijom održavanja svakih 8 nedelja (videti odeljak Neželjena dejstva).

Ponovna primena kod različitih indikacija

Ukoliko se prekine terapija održavanja, a postoji potreba da se lečenje ponovo započne, ne preporučuje se ponavljanje uvodnog režima lečenja (videti odeljak Neželjena dejstva). U takvim slučajevima, treba započeti terapiju davanjem jedne doze leka REMSIMA, a zatim nastaviti sa dozama održavanja, prema gore opisanim preporukama.

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

Nisu sprovedena posebna ispitivanja leka REMSIMA kod starijih pacijenata. U kliničkim ispitivanjima nisu primećene značajnije razlike u klirensu ili volumenu distribucije vezane za starost. Nije potrebna korekcija doze (videti odeljak 5.2 Sažetka karakteristika leka). Za više informacija o bezbednosti primene leka REMSIMA kod starijih pacijenata videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Neželjena dejstva.

Oštećena funkcija bubrega i/ili jetre

Lek REMSIMA nije ispitivan u ovim populacijama pacijenata. Ne mogu se dati preporuke u vezi doziranja (videti odeljak 5.2 Sažetka karakteristika leka).

Pedijatrijska populacija

Kronova bolest (6 do 17 godina)

5 mg/kg se daje u vidu intravenske infuzije, posle čega slede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg, 2. i 6. nedelje posle prve infuzije, a zatim na svakih 8 nedelja. Dostupni podaci ne podržavaju dalje lečenje infliksimabom kod dece i adolescenata koji nisu odreagovali na lek u toku prvih 10 nedelja lečenja (videti odeljak 5.1 Sažetka karakteristika leka).

Kod nekih pacijenata je potreban kraći interval doziranja da bi se održalo kliničko poboljšanje, dok je kod drugih dovoljan duži interval doziranja. Pacijenti koji primaju doze leka u intervalu kraćem od 8 nedelja, mogu biti izloženi povećanom riziku od neželjenih reakcija. Nastavak terapije sa skraćenim intervalom doziranja treba pažljivo razmotriti kod pacijenata kod kojih nije zabeležena dodatna terapijska korist posle promene intervala doziranja.

Bezbednost i efikasnost leka REMSIMA nisu ispitivani kod dece mlađe od 6 godina koja boluju od Kronove bolesti. Trenutno dostupni farmakokinetički podaci opisani su u odeljku 5.2, Sažetka karakteristika leka ali

se ne mogu dati preporuke za doziranje kod dece mlađe od 6 godina.

Ulcerozni kolitis (6 do 17 godina)

5 mg/kg se daje u vidu intravenske infuzije, posle čega slede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg, 2. i 6. nedelje posle prve infuzije, a zatim na svakih 8 nedelja. Dostupni podaci ne podržavaju dalje lečenje infliksimabom kod pedijatrijskih pacijenata koji nisu odgovorili na terapiju u toku prvih 8 nedelja lečenja (videti odeljak 5.1 Sažetka karakteristika leka).

Bezbednost i efikasnost leka REMSIMA nisu ispitivani kod dece mlađe od 6 godina koja boluju od ulceroznog kolitisa. Trenutno dostupni farmakokinetički podaci opisani su u odeljku 5.2 Sažetka karakteristika leka, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje kod dece mlađe od 6 godina.

Psorijaza

Bezbednost i efikasnost leka REMSIMA nisu utvrđeni kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina koji boluju od psorijaze. Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljku 5.2 Sažetka karakteristika leka, ali ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Juvenilni idiopatski artritis, psorijatični artritis i ankilozirajući spondilitis

Bezbednost i efikasnost leka REMSIMA nisu utvrđeni kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina koji boluju od juvenilnog idiopatskog artritisa, psorijatičnog artritisa i ankilozirajućeg spondilitisa. Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljku 5.2 Sažetka karakteristika leka, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Juvenilni reumatoidni artritis

Bezbednost i efikasnost leka REMSIMA nisu utvrđeni kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina koji boluju od juvenilnog reumatoidnog artritisa. Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljcima Neželjena dejstva i 5.2 Sažetka karakteristika leka, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Oštećena funkcija bubrega i/ili jetre

Lek REMSIMA nije ispitivan u ovim populacijama pacijenata. Ne mogu se dati preporuke u vezi doziranja (videti odeljak 5.2 Sažetka karakteristika leka).

Način primene

Lek REMSIMA treba da se primenjuje intravenski tokom 2 časa. Svi pacijenti koji primaju lek REMSIMA moraju da budu pod nadzorom najmanje 1-2 sata posle infuzije zbog akutnih neželjenih reakcija vezanih za primenu infuzije. Oprema za hitne slučajeve, kao što su adrenalin, antihistaminici, kortikosteriodi i oprema za veštačko disanje, mora biti dostupna. Pacijentima se pre infuzije može dati npr. antihistaminik, hidrokortizon i/ili paracetamol, i brzina infuzije se može usporiti kako bi se smanjio rizik od reakcija vezanih za infuziju, naročito ako su se već ranije javljale neželjene reakcije vezane za infuziju (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Primena kratkih infuzija kod odraslih

Kod pažljivo odabranih odraslih pacijenata koji su dobro podneli najmanje 3 inicijalne dvočasovne infuzije leka REMSIMA (faza uvodnog lečenja) i koji su sada na terapiji održavanja, može se razmotriti davanje sledećih infuzija tokom najmanje jednog sata. Ukoliko se kod skraćene infuzije pojavi neželjena reakcija vezana za infuziju, može se razmotriti sporija brzina za buduće infuzije, ukoliko lečenje treba da se nastavi. Nisu sprovedena ispitivanja sa kraćim trajanjem infuzije kod doza >6 mg/kg (videti odeljak Neželjena dejstva).

Za uputstva za pripremu i primenu, videti odeljak Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti posle primene leka.

Kontraindikacije

Pacijenti sa istorijom preosetljivosti na infliksimab (videti odeljak Neželjena dejstva), na druge mišje proteine ili na bilo koju od pomoćnih supstanci koje su navedene u odeljku Lista pomoćnih supstanci.

Pacijenti sa tuberkulozom ili drugim teškim infekcijama kao što su sepsa, apscesi i oportunističke infekcije (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Pacijenti sa umerenom ili teškom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa III/IV) (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Neželjena dejstva).

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, zaštićeno ime i broj serije primenjenog leka moraju se tačno zabeležiti (ili navesti) u kartonu pacijenta.

Reakcije na infuziju i preosetljivost

Infliksimab je povezan sa akutnim reakcijama vezanim za infuziju, uključujući anafilaktički šok i reakcije kasne preosetljivosti (videti odeljak Neželjena dejstva).

Akutne reakcije vezane za infuziju, uključujući anafilaktičke reakcije, mogu se razviti u toku infuzije (u roku od nekoliko sekundi) ili u roku od nekoliko sati posle infuzije. Ukoliko se pojave akutne reakcije vezane za infuziju, infuzija se mora odmah prekinuti. Na raspolaganju mora biti oprema za hitne slučajeve, kao što su adrenalin, antihistaminici, kortikosteriodi i oprema za veštačko disanje. Pacijentima se pre infuzije može dati npr. antihistaminik, hidrokortizon i/ili paracetamol, kako bi se sprečile blage ili prolazne reakcije.

Mogu da se razviju antitela na infliksimab koja su povezana sa povećanom učestalošću reakcija vezanih za infuziju. Mali udeo reakcija vezanih za infuziju činile su ozbiljne alergijske reakcije. Uočena je i povezanost između razvoja antitela na infliksimab i kraćeg trajanja odgovora na terapiju. Istovremena primena imunomodulatora povezana je sa manjim javljanjem antitela na infliksimab i smanjenom učestalošću reakcija vezanih za infuziju. Efekat istovremene terapije imunomodulatora bio je intenzivniji kod pacijenata koji su lečeni po epizodama nego kod pacijenata koji su primali terapiju održavanja. Pacijenti koji prestanu da uzimaju imunosupresive pre ili za vreme primene leka REMSIMA izloženi su većem riziku od razvoja ovih antitela. Antitela na infliksimab ne mogu se uvek otkriti u uzorcima seruma. Ukoliko se jave ozbiljne reakcije, mora se primeniti simptomatsko lečenje i više se ne sme davati lek REMSIMA (videti odeljak Neželjena dejstva).

U kliničkim studijama prijavljene su reakcije kasne preosetljivosti. Dostupni podaci ukazuju na povećani rizik od razvoja reakcija kasne preosetljivosti što je duži period u kojem se lek REMSIMA ne primenjuje. Pacijente treba savetovati da odmah zatraže lekarsku pomoć ukoliko se pojave bilo kakvi zakasneli neželjeni događaji (videti odeljak Neželjena dejstva). Kada se lečenje ponavlja posle dužeg perioda, pacijenti se moraju pomno nadzirati zbog mogućih znakova i simptoma reakcija kasne preosetljivosti.

Infekcije

Pre, tokom i posle lečenja lekom REMSIMA pacijenti moraju da budu pod strogim nadzorom zbog infekcije, uključujući tuberkulozu. Budući da eliminacija infliksimaba može da traje i do šest meseci, nadzor treba nastaviti tokom celog ovog perioda. Ukoliko se kod pacijenta razvije teška infekcija ili sepsa, mora se obustaviti primena leka REMSIMA.

Treba posebno voditi računa kada se razmatra mogućnost primene leka REMSIMA kod pacijenata sa hroničnim ili rekurentnim infekcijama, uključujući one koji istovremeno primaju imunosupresivnu terapiju. Pacijente treba upoznati sa potencijalnim faktorima rizika za razvoj infekcije i savetovati im njihovo izbegavanje na odgovarajući način.

Faktor nekroze tumora alfa (TNF_{α}) posreduje u inflamaciji i modulira ćelijske imunološke odgovore. Eksperimentalni podaci pokazuju da je TNF_{α} ključan za uklanjanje intracelularnih infekcija. Kliničko iskustvo pokazuje da je odbrana domaćina od infekcije kompromitovana kod pojedinih pacijenata koji su primali infliksimab.

Treba napomenuti da supresija TNF_{α} može da maskira simptome infekcije kao što je povišena temperatura. Rano prepoznavanje netipične kliničke slike teške infekcije kao i tipične kliničke slike retke i neuobičajene infekcije od ključne je važnosti kako bi se smanjilo kašnjenje u postavljanju dijagnoze i lečenju.

Pacijenti koji primaju TNF -blokatore su podložniji ozbiljnim infekcijama.

Tuberkuloza, bakterijske infekcije uključujući sepsu i pneumoniju, invazivne gljivične, virusne i druge oportunističke infekcije, primećene su kod pacijenata lečenih infliksimabom. Neke od ovih infekcija su imale smrtni ishod; najčešće prijavljivane oportunističke infekcije sa stopom smrtnosti $> 5\%$ uključuju pneumocistozu, kandidijazu, listeriozu i aspergilozu.

Pacijenti koji tokom lečenja lekom REMSIMA razviju novu infekciju, moraju da budu pod strogim nadzorom i da budu podvrgnuti kompletnoj dijagnostičkoj evaluaciji. Primenu leka REMSIMA treba prekinuti ukoliko pacijent razvije novu ozbiljnu infekciju ili sepsu, i potrebno je započeti odgovarajuću antibakterijsku ili anti-gljivičnu terapiju sve dok infekcija ne bude pod kontrolom.

Tuberkuloza

Kod pacijenata lečenih infliksimabom prijavljeni su slučajevi aktivne tuberkuloze. Treba napomenuti da je u većini ovih slučajeva ustanovljena ekstrapulmonalna tuberkuloza, koja se javila ili kao lokalna ili kao diseminovana bolest.

Pre početka lečenja lekom REMSIMA, neophodno je izvršiti proveru svih pacijenata na aktivnu i neaktivnu ("latentnu") tuberkulozu. Ta procena treba da uključi detaljnu anamnezu sa podacima o oboljevanju od

tuberkuloze ili mogućem prethodnom kontaktu sa tuberkulozom i prethodnoj i/ili sadašnjoj imunosupresivnoj terapiji. Kod svih pacijenata treba izvršiti odgovarajuće analize, tj. kožni tuberkulinski test i rendgenski snimak pluća (mogu se primeniti lokalne preporuke). Preporučuje se da se vodi dokumentacija o sprovođenju tih analiza na Kartici upozorenja za pacijenta. Lekare koji propisuju lek potrebno je podsetiti na rizik od lažno negativnih rezultata tuberkulinskih testova, naročito kod pacijenata koji su teško bolesni ili imunokompromitovani.

Ukoliko se dijagnostikuje aktivna tuberkuloza, ne sme se počinjati lečenje lekom REMSIMA (videti odeljak Kontraindikacije).

Ukoliko se sumnja na latentnu tuberkulozu, treba konsultovati lekara koji je stručan za lečenje tuberkuloze. U svim dole opisanim situacijama, treba veoma pažljivo razmotriti odnos korist/rizik lečenja lekom REMSIMA.

Ukoliko se dijagnostikuje neaktivna ("latentna") tuberkuloza, pre uvođenja leka REMSIMA mora se započeti lečenje latentne tuberkuloze antituberkuloznom terapijom u skladu sa lokalnim preporukama.

Kod pacijenata koji imaju brojne ili značajne faktore rizika za tuberkulozu, a imaju negativan rezultat testa na latentnu tuberkulozu, treba razmotriti primenu antituberkulozne terapije pre početka lečenja lekom REMSIMA.

Takođe treba razmotriti primenu antituberkulozne terapije pre početka lečenja lekom REMSIMA kod pacijenata sa istorijom latentne ili aktivne tuberkuloze, a kod kojih se ne može potvrditi da su bili lečeni na odgovarajući način.

Neki slučajevi tuberkuloze su bili prijavljeni kod pacijenata lečenih infliksimabom u toku i posle lečenja latentne tuberkuloze.

Svi pacijenti bi trebalo da budu obavešteni da zatraže lekarsku pomoć ukoliko se tokom ili posle lečenja lekom REMSIMA pojave znaci/simptomi koji bi mogli ukazivati na tuberkulozu (npr. uporan kašalj, gubitak težine, subfebrilnost).

Invazivne gljivične infekcije

Kod pacijenata lečenih lekom REMSIMA kod kojih se razvije ozbiljna sistemska bolest, treba posumnjati na neku invazivnu gljivičnu infekciju, kao što je aspergiloza, kandidijaza, pneumocistoza, histoplazmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza. Pri ispitivanju takvih pacijenata potrebno je u ranoj fazi posavetovati se sa lekarom koji je stručnjak u dijagnostikovanju i lečenju invazivnih gljivičnih infekcija.

Invazivne gljivične infekcije manifestuju se pre kao diseminovane nego lokalizovane bolesti, a testovi na antigene i antitela mogu biti negativni kod nekih pacijenata uprkos postojanju aktivne infekcije. Uzimajući u obzir rizike invazivne gljivične infekcije kao i rizike antimikotičke terapije, treba razmotriti primenu odgovarajuće empirijske antimikotičke terapije tokom dijagnostičkog postupka.

Pre uvođenja leka REMSIMA treba pažljivo proceniti koristi i rizike lečenja ovim lekom kod pacijenata koji su boravili ili putovali u područja za koja su karakteristične endemske invazivne gljivične infekcije kao što su

histoplazmoza, kokcidiomikoza ili blastomikoza.

Fistulozna forma Kronove bolesti

Pacijenti sa fistuloznom formom Kronove bolesti sa akutnim, gnojnim fistulama ne smeju započeti terapiju lekom REMSIMA sve dok se ne ukloni izvor moguće infekcije, posebno apscesa (videti odeljak Kontraindikacije).

Reaktivacija hepatitisa B (HBV)

Reaktivacija hepatitisa B javila se kod pacijenata koji su primali TNF-antagoniste uključujući infliksimab, a hronični su nosioci tog virusa. U pojedinim slučajevima došlo je do smrtnog ishoda.

Pacijente treba testirati na HBV infekciju pre početka lečenja lekom REMSIMA. Kod pacijenata kod kojih je rezultat na testu na HBV infekciju pozitivan, preporučuju se konsultacije sa lekarom koji je stručan za lečenje hepatitisa B. Nosiocice virusa hepatitisa B koji zahtevaju lečenje lekom REMSIMA treba pažljivo nadzirati za vreme i nekoliko meseci posle završetka lečenja kako bi se uočili mogući znaci i simptomi aktivne HBV infekcije. Nema odgovarajućih podataka o pacijentima nosiocima HBV-a koji su uz TNF-antagonist primali i antivirusne lekove radi sprečavanja reaktivacije hepatitisa B. Kod pacijenata kod kojih je došlo do HBV reaktivacije, terapiju lekom REMSIMA treba prekinuti i treba početi odgovarajuće antivirusno lečenje uz odgovarajuću suportivnu terapiju.

Hepatobilijarni događaji

Posle stavljanja infliksimaba u promet, primećeni su veoma retki slučajevi žutice i neinfektivnog hepatitisa, koji je ponekad imao karakteristike autoimunog hepatitisa. Zabeleženi su i izolovani slučajevi insuficijencije jetre koji su rezultirali transplantacijom jetre ili smrtnim ishodom. Pacijente sa simptomima ili znacima poremećaja funkcije jetre treba pregledati i utvrditi da li postoji oštećenje jetre. Ako se razvije žutica i/ili je koncentracija ALT ≥ 5 puta viša od gornje granice normale, terapiju lekom REMSIMA treba prekinuti i uraditi detaljna ispitivanja da bi se utvrdio razlog poremećaja.

Istovremena primena inhibitora TNF-alfa i anakinre

Ozbiljne infekcije i neutropenija primećeni su u kliničkim ispitivanjima sa istovremenom upotrebom anakinre i drugog blokatora TNF $_{\alpha}$, etanercepta, bez dodatnog kliničkog poboljšanja u odnosu na primenu samog etanercepta. Zbog prirode neželjenih reakcija koje su uočene prilikom istovremene primene etanercepta i anakinre, slična toksičnost mogla bi se javiti i kod istovremene primene anakinre i nekog drugog blokatora TNF $_{\alpha}$. Iz tog razloga, ne preporučuje se kombinovana primena leka REMSIMA i anakinre.

Istovremena primena inhibitora TNF-alfa i abatacepta

U kliničkim ispitivanjima istovremena primena TNF-antagonista i abatacepta bila je povezana sa povećanim rizikom od infekcija, uključujući i ozbiljne infekcije, u poređenju sa primenom samo TNF-antagonista, a pritom nije došlo do povećanja kliničke koristi. Ne preporučuje se kombinovana primena leka REMSIMA i abatacepta.

Istovremena primena sa ostalim biološkim lekovima

Nema dovoljno podataka o istovremenoj upotrebi infliksimaba sa ostalim biološkim lekovima koji se koriste u lečenju istih stanja kao i infliksimab. Istovremena upotreba infliksimaba sa ovim biološkim lekovima se ne

preporučuje zbog mogućeg povećanog rizika od infekcije i drugih mogućih farmakoloških interakcija.

Prelazak sa terapije jednim biološkim antireumatskim lekom koji modifikuje tok bolesti (DMARD) na terapiju drugim lekom

Potreban je oprez i kontinuirani nadzor pacijenata prilikom prelaska sa jednog biološkog leka na drugi, jer preklapanje bioloških aktivnosti može dodatno povećati rizik od neželjenih događaja, uključujući infekciju.

Žive vakcine/ terapijski infektivni agensi

Ograničeni su podaci vezani za odgovor na vakcinaciju živim vakcinama ili podaci o sekundarnom prenosu infekcije živim vakcinama kod pacijenata koji primaju anti-TNF terapiju. Primena živih vakcina mogla bi da dovede do kliničkih infekcija, uključujući diseminovane infekcije. Ne preporučuje se istovremeno davanje živih vakcina i leka REMSIMA.

Primena terapijskih infektivnih agenasa, poput živih atenuiranih bakterija, u druge svrhe (npr. intravezikalna instilacija BCG-a za lečenje raka) mogla bi da dovede do kliničkih infekcija, uključujući diseminovane infekcije. Ne preporučuje se istovremena primena terapijskih infektivnih agenasa sa lekom REMSIMA.

Autoimuni procesi

Relativna deficijencija TNF_{α} koja je rezultat anti-TNF terapije može pokrenuti autoimuni proces. Ukoliko se kod pacijenta posle lečenja lekom REMSIMA razviju simptomi koji ukazuju na sindrom sličan lupusu i ukoliko pacijent ima pozitivan nalaz antitela na DNK sa dvostrukim lancem, ne sme se nastaviti lečenje lekom REMSIMA (videti odeljak Neželjena dejstva).

Neurološki događaji

Primena lekova koji inhibiraju TNF, uključujući infliksimab, povezana je sa slučajevima nastanka novih ili pogoršanja postojećih kliničkih simptoma i/ili radioloških nalaza demijelinizirajućih bolesti centralnog nervnog sistema, uključujući multiplu sklerozu, i demijelinizirajućih poremećaja perifernog nervnog sistema, uključujući Guillain-Barréov sindrom. Kod pacijenata sa već postojećim ili novonastalim demijelinizirajućim poremećajima, treba pažljivo razmotriti koristi i rizike anti-TNF lečenja pre početka lečenja lekom REMSIMA. Ukoliko se razviju ovi poremećaji, treba razmotriti prekid primene leka REMSIMA.

Maligniteti i limfoproliferativne bolesti

U kontrolisanim delovima kliničkih ispitivanja blokatora TNF primećen je veći broj slučajeva maligniteta, uključujući limfome, među pacijentima koji su primali blokatore TNF-a u poređenju sa kontrolnom grupom pacijenata. U toku kliničkih ispitivanja infliksimaba u svim odobrenim indikacijama, incidenca limfoma kod pacijenata koji su primali infliksimab bila je veća od očekivane u opštoj populaciji, ali je pojava limfoma bila retka. U postmarketinškom periodu kod pacijenata lečenih TNF-antagonistima prijavljeni su slučajevi leukemije. Osnovni rizik za pojavu limfoma i leukemije povećan je kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom koji imaju dugotrajno, vrlo aktivno inflamatorno oboljenje, što otežava procenu rizika.

U eksplorativnoj kliničkoj studiji u kojoj se ocenjivala primena infliksimaba kod pacijenata sa umerenom do teškom hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (COPD), prijavljeno je više slučajeva maligniteta kod pacijenata koji su primali infliksimab u poređenju sa kontrolnom grupom. Svi pacijenti su bili teški pušači. Kod pacijenata sa povećanim rizikom od maligniteta jer su teški pušači, mogućnost lečenja lekom REMSIMA treba razmotriti uz oprez.

Na osnovu postojećih saznanja, ne može se isključiti rizik od pojave limfoma ili drugih vrsta maligniteta kod pacijenata koji su primali TNF-blokatore (videti odeljak Neželjena dejstva). Potreban je oprez kada se razmatra lečenje TNF-blokatorima kod pacijenata koji su bolovali od maligne bolesti odnosno kada se razmatra nastavak lečenja pacijenata kod kojih se razvila maligna bolest.

Takođe treba biti oprezan kod pacijenata sa psorijazom koji su primali ekstenzivnu imunosupresivnu terapiju ili su dugo lečeni PUVA terapijom.

Maligne bolesti, neke sa smrtnim ishodom, prijavljene su kod dece, adolescenata i mladih odraslih osoba (do 22 godine starosti) koji su primali blokatore TNF-a (početak terapije ≤ 18 godina starosti), uključujući infliksimab, posle stavljanja tih lekova u promet. Otprilike u polovini slučajeva bili su limfomi. Ostali slučajevi predstavljaju mnoštvo različitih maligniteta i uključuju retke malignitete koji su obično povezani sa imunosupresijom. Rizik od razvoja maligniteta kod pacijenata koji su primali blokatore TNF-a ne može se isključiti.

Posle stavljanja leka u promet, prijavljeni su retki slučajevi hepatospleničnog T-ćelijskog limfoma kod pacijenata koji su lečeni blokatorima TNF-a, uključujući infliksimab. Ovaj redak oblik T-ćelijskog limfoma ima veoma agresivan tok i obično smrtni ishod. Skoro svi pacijenti su istovremeno ili neposredno pre terapije blokatorima TNF-a bili i na terapiji sa AZA ili 6-MP. Kod primene infliksimaba najveći deo ovakvih slučajeva se dogodio kod pacijenata sa Kronovom bolešću ili ulceroznim kolitisom i to većinom kod adolescenata ili mladih odraslih muškaraca. Treba pažljivo razmotriti potencijalni rizik primene kombinacije AZA ili 6-MP i infliksimaba. Ne može se isključiti rizik od razvoja hepatospleničnog T-ćelijskog limfoma kod pacijenata koji se leče lekom REMSIMA (videti odeljak Neželjena dejstva).

Melanom i karcinom Merkelovih ćelija su prijavljeni kod pacijenata koji su primali blokatore TNF-a, uključujući infliksimab (videti odeljak Neželjena dejstva). Preporučuje se periodični pregled kože, posebno kod pacijenata koji imaju faktore rizika za rak kože.

Sve pacijente sa ulceroznim kolitisom kod kojih postoji povećan rizik od razvoja displazije ili karcinoma debelog creva (na primer, pacijenti sa dugotrajnim ulceroznim kolitisom ili primarnim skleroznim holangitisom) ili koji su ranije imali displaziju ili karcinoma debelog creva, treba testirati na displaziju u redovnim intervalima pre početka terapije i tokom trajanja bolesti. Kontrolni pregledi treba da obuhvate kolonoskopiju i biopsiju u skladu sa lokalnim preporukama. Na osnovu trenutno dostupnih podataka nije poznato da li lečenje infliksimabom utiče na rizik od razvoja displazije ili karcinoma debelog creva (videti odeljak Neželjena dejstva).

Budući da kod pacijenata sa tek otkrivenom displazijom koji su lečeni infliksimabom nije utvrđena mogućnost povećanog rizika od razvoja karcinoma, mora se pažljivo proceniti rizik i koristi za svakog pacijenta i razmotriti eventualni prekid terapije.

Srčana insuficijencija

Lek REMSIMA treba davati oprezno pacijentima sa blagom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa I/II). Pacijenti treba da budu pod strogim nadzorom, a primenu leka REMSIMA treba obustaviti kod pacijenata kod kojih se razvijaju novi ili se pogoršavaju postojeći simptomi srčane insuficijencije (videti odeljke Kontraindikacije i Neželjena dejstva).

Hematološke reakcije

Kod pacijenata koji primaju blokatore TNF-a, uključujući infliksimab, prijavljeni su slučajevi pancitopenije, leukopenije, neutropenije i trombocitopenije. Svim pacijentima treba savetovati da odmah zatraže lekarsku pomoć ukoliko se jave znaci i simptomi koji ukazuju na krvnu diskraziju (npr. uporna povišena temperatura, modrice, krvarenje, bledilo). Kod pacijenata sa potvrđenim značajnim hematološkim poremećajima treba razmotriti prekid terapije lekom REMSIMA.

Ostalo

Ograničena su iskustva o bezbednosti primene infliksimaba kod pacijenata podvrgnutih hirurškim intervencijama, uključujući artroplastiku. Ukoliko se planira hirurška intervencija treba voditi računa o dugom poluvremenu eliminacije infliksimaba. Pacijent, kojem je potrebna operacija za vreme lečenja lekom REMSIMA, treba da bude pod strogim nadzorom kako bi se utvrdile eventualne infekcije i preduzele odgovarajuće mere.

Ukoliko pacijent ne reaguje na terapiju Kronove bolesti, to može da ukaže na postojanje fiksne fibrozne strikture koja može da zahteva hiruršku intervenciju. Dostupni podaci ukazuju da infliksimab ne pogoršava i ne izaziva strikture.

Specijalne grupe pacijenata

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

Slučajevi teških infekcija kod pacijenata koji su primali infliksimab, a koji imaju 65 godina i više, bili su češći nego među pacijentima mlađim od 65 godina. Pojedini slučajevi su imali smrtni ishod. Prilikom lečenja starijih pacijenata posebnu pažnju treba posvetiti riziku od razvoja infekcije (videti odeljak Neželjena dejstva).

Pedijatrijska populacija

Infekcije

U kliničkim ispitivanjima, slučajevi infekcija prijavljeni su češće kod pedijatrijskih pacijenata nego kod odraslih pacijenata (videti odeljak Neželjena dejstva).

Vakcinacija

Pre početka terapije lekom REMSIMA preporučuje se da se pedijatrijski pacijenti, ukoliko je moguće, vakcinišu u skladu sa trenutnim smernicama o vakcinaciji.

Maligniteti i limfoproliferativne bolesti

Kod dece, adolescenata i mlađih odraslih osoba (do 22 godine starosti) koji su lečeni blokatorima TNF-a (početak terapije ≤ 18 godina starosti), uključujući infliksimab, posle stavljanja tih lekova u promet prijavljene su maligne bolesti, od kojih su neki slučajevi bili sa smrtnim ishodom. Otprilike polovina tih

slučajeva su bili limfomi. Ostali slučajevi predstavljaju mnoštvo različitih malignih bolesti i uključuju retke maligne bolesti obično povezane sa imunosupresijom. Kod dece i adolescenata koji su primali blokatore TNF-a ne može se isključiti rizik od razvoja malignih bolesti.

Posle stavljanja leka u promet, prijavljeni su retki slučajevi hepatospleničnog T-ćelijskog limfoma kod pacijenata koji su lečeni blokatorima TNF-a, uključujući infliksimab. Ovaj redak oblik T-ćelijskog limfoma ima veoma agresivan tok i obično smrtni ishod. Kod primene infliksimaba svi ovakvi slučajevi su se dogodili kod pacijenata sa Kronovom bolešću ili ulceroznim kolitisom i to većinom kod adolescenata ili mlađih odraslih muškaraca. Svi ti pacijenti su primali terapiju azatioprinom (AZA) ili 6-merkaptopurinom (MP) istovremeno ili neposredno pre primene infliksimaba. Treba pažljivo razmotriti potencijalni rizik primene kombinacije AZA ili 6-MP i leka infliksimab. Ne može se isključiti rizik od razvoja hepatospleničnog T-ćelijskog limfoma kod pacijenata koji se leče lekom REMSIMA (videti odeljke Doziranje i način primene i Neželjena dejstva).

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi tj. suštinski je bez natrijuma.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu vršena ispitivanja interakcija.

Ima naznaka da istovremena primena metotreksata i drugih imunomodulatora kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom i Kronovom bolešću smanjuje stvaranje antitela na infliksimab i povećava koncentraciju infliksimaba u plazmi. Međutim, ti rezultati nisu pouzdani zbog ograničenja u metodama koje se koriste u analizi infliksimaba i antitela na infliksimab u serumu.

Čini se da kortikosteriodi nemaju klinički značajan uticaj na farmakokinetiku infliksimaba.

Ne preporučuje se primena leka REMSIMA u kombinaciji sa drugim biološkim lekovima koji se koriste za lečenje istih stanja kao i lek REMSIMA, uključujući anakinru i abatacept (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Ne preporučuje se istovremena primena živih vakcina sa lekom REMSIMA (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Ne preporučuje se istovremena primena terapijskih infektivnih agenasa sa lekom REMSIMA (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Primena u periodu trudnoće i dojenja

Žene koje mogu da rađaju

Žene koje mogu da rađaju moraju da koriste odgovarajuću kontracepciju da bi sprečile trudnoću i moraju da nastave da je koriste najmanje 6 meseci posle poslednje doze leka REMSIMA.

Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci na umereno velikom broju (oko 450) trudnoća izloženih infliksimabu kod kojih je ishod bio poznat, uključujući ograničeni broj (oko 230) trudnoća izloženih u toku prvog tromesečja, nisu pokazali neočekivana dejstva na ishod trudnoće. Zbog toga što inhibira $TNF\alpha$, primena infliksimaba tokom trudnoće može da utiče na normalan imunološki odgovor novorođenčeta. U istraživanju razvojne toksičnosti koje je sprovedeno na miševima primenom analognog antitela koje selektivno inhibira funkcionalnu aktivnost mišjeg $TNF\alpha$, nije bilo znakova toksičnosti kod majke, embriotoksičnosti, niti teratogenosti (videti odeljak 5.3).

Raspoloživo kliničko iskustvo je suviše ograničeno da bi se isključio rizik, pa se zato ne preporučuje primena infliksimaba u toku trudnoće.

Infliksimab prolazi kroz placentu i njegovo prisustvo je utvrđeno i do 6 meseci u serumu odojčeta čije su majke primale infliksimab u toku trudnoće. Posledica toga može biti povećan rizik od razvoja infekcije kod tih odojčadi. Ne preporučuje se primena živih vakcina kod odojčadi izloženih infliksimabu u materici tokom 6 meseci od poslednje infuzije infliksimaba koju je majka primila u toku trudnoće (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija).

Dojenje

Nije poznato da li se infliksimab izlučuje u majčino mleko ili se sistemski resorbuje posle ingestije. Budući da se humani imunoglobulini izlučuju u majčino mleko, žene ne smeju da doje najmanje 6 meseci posle primene leka REMSIMA.

Plodnost

Nema dovoljno prekliničkih podataka da bi se doneli zaključci o uticaju infliksimaba na plodnost i opštu reproduktivnu funkciju (videti odeljak 5.3).

Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Lek REMSIMA može imati manji uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Posle primene leka REMSIMA može se javiti vrtoglavica (videti odeljak Neželjena dejstva).

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešća neželjena dejstva prijavljivana u kliničkim studijama bila su infekcije gornjeg dela respiratornog trakta koje su se javile kod 25,3% pacijenata lečenih infliksimabom u poređenju sa 16,5% pacijenata u kontrolnoj grupi. Najozbiljnija neželjena dejstva vezana za upotrebu TNF blokatora, koja su prijavljivana za infliksimab, uključuju reaktivaciju hepatitisa B (HBV), kongestivnu srčanu insuficijenciju, ozbiljne infekcije (uključujući sepsu, oportunističke infekcije i tuberkulozu), serumsku bolest (odloženu reakciju preosetljivosti), hematološke reakcije, sistemski lupus eritematozus/sindrom sličan lupusu, demijelinizirajuće poremećaje, hepatobilijarne poremećaje, limfom, hepatosplenični T-ćelijski limfom, karcinom Merkelovih ćelija, melanom, malignitet u pedijatrijskoj populaciji, sarkoidoza/reakcije slične sarkoidozi, intestinalne ili perianalne apscese (kod Kronove bolesti) i ozbiljne reakcije vezane za primenu infuzije (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Summary of the safety profile

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Tabela 1 prikazuje neželjena dejstva na osnovu iskustva iz kliničkih studija kao i neželjena dejstva prijavljena posle stavljanja leka u promet, od kojih su neka imala smrtni ishod. U okviru klasa sistema organa, neželjena dejstva su navedena prema sledećim kategorijama učestalosti pojavljivanja: veoma često ($\geq 1/10$), često (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno (od $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), retko (od $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), veoma retko ($< 1/10.000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su navedena od težih prema lakšim.

Tabela 1

Neželjene reakcije u kliničkim studijama i posle stavljanja leka u promet

Infekcije i infestacije	
Veoma često:	Virusna infekcija (npr. grip, infekcija virusom herpesa).
Često:	Bakterijske infekcije (npr. sepsa, celulitis, absces).
Povremeno:	Tuberkuloza, gljivične infekcije (npr. kandidijaza).
Retko:	Meningitis, oportunističke infekcije (kao što su invazivne gljivične infekcije [pneumocistoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcidioidomikoza, kriptokokoza, blastomikoza], bakterijske infekcije [atipične mikobakterijske, listerioza, salmoneloza] i virusne infekcije [citomegalovirus]), infekcije parazitima, reaktivacija hepatitisa B.
Maligne i benigne neoplazme (uključujući ciste i polipe)	
Retko:	Limfom, ne-Hoćkinov limfom, Hoćkinova bolest, leukemija, melanom.
Nepoznato:	Hepatosplenični T-celularni limfom (prvenstveno kod adolescenata i mlađih odraslih pacijenata sa Kronovom bolešću i ulceroznim kolitisom), karcinom Merkelovih ćelija.
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema	
Često:	Neutropenija, leukopenija, anemija, limfadenopatija.
Povremeno:	Trombocitopenija, limfopenija, limfocitoza.
Retko:	Agranulocitoza, trombotična trombocitopenična purpura, pancitopenija, hemolitička anemija, idiopatska trombocitopenična purpura.
Imunološki poremećaji	
Često:	Alergijski respiratorni simptom.
Povremeno:	Anafilaktička reakcija, sindrom sličan lupusu, serumska bolest ili reakcije nalik serumskoj bolesti.
Retko:	Anafilaktički šok, vaskulitis, reakcija nalik na sarkoidozu
Psihijatrijski poremećaji	
Često:	Depresija, nesanica.
Povremeno:	Amnezija, agitiranost, konfuzija, pospanost, nervoza.
Retko:	Apatija.
Poremećaji nervnog sistema	
Veoma često:	Glavobolja.
Često:	Vrtoglavica, nesvestica, hipoestezija, parestezija.



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

Povremeno: Retko:	Konvulzije, neuropatija. Transverzalni mijelitis, demijelinizirajući poremećaji centralnog nervnog sistema (bolest nalik multiploj sklerozi i optički neuritis), demijelinizirajući poremećaji perifernog nervnog sistema (kao što su Guillain-Barre-ov sindrom, hronična inflamatorna demijelinizirajuća polineuropatija i multifokalna motorička neuropatija).
Poremećaji na nivou oka	
Često: Povremeno: Retko: Nepoznato:	Konjuktivitis. Keratitis periorbitalni edem, hordeolum. Endoftalmitis. Prolazni gubitak vida koji se javlja tokom ili do 2 sata posle infuzije.
Kardiološki poremećaji	
Često: Povremeno: Retko: Nepoznato:	Tahikardija, palpitacije. Srčana insuficijencija (novonastala ili pogoršanje postojeće), aritmija, sinkopa, bradikardija. Cijanoza, perikardijalna efuzija. Ishemija miokarda/infarkt miokarda koji se javlja tokom ili do 2 sata posle infuzije.
Vaskularni poremećaji	
Često: Povremeno: Retko:	Hipotenzija, hipertenzija, ekhimoza, navala vrućine, crvenilo. Periferna ishemija, tromboflebitis, hematoma. Cirkulatorna insuficijencija, petehije, vazospazam.
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Veoma često: Često: Povremeno: Retko:	Infekcija gornjeg respiratornog trakta, sinuzitis. Infekcija donjeg respiratornog trakta (npr. bronhitis, pneumonija), dispneja, epistaksa. Edem pluća, bronhospazam, pleuritis, pleuralna efuzija. Intersticijalna bolest pluća (uključujući bolest koja brzo napreduje, fibrozu pluća i pneumonitis).
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma često: Često: Povremeno:	Bol u stomaku, mučnina. Gastrointestinalno krvarenje, dijareja, dispepsija, gastroezofagealni refluks, konstipacija. Perforacija creva, stenoza creva, divertikulitis, pankreatitis, heilitis.
Hepatobilijarni poremećaji	
Često: Povremeno: Retko: Nepoznato:	Poremećena funkcija jetre, povišene transaminaze. Hepatitis, hepatocelularno oštećenje, holecistitis. Autoimuni hepatitis, žutica. Oštećenje jetre.
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva	

Često:	Novonastala psorijaza ili pogoršanje postojeće uključujući pustularnu psorijazu (primarno dlanova i tabana), urtikarija, osip, pruritus, hiperhidroza, suva koža, gljivični dermatitis, ekcem, alopecija.
Povremeno:	Bulozna erupcija, onihomikoza, seboreja, rozacea, papilomi na koži, hiperkeratoza, poremećaj pigmentacije kože.
Retko:	Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnson-ov sindrom, multififormni eritem, furunkuloza.
Nepoznato:	Pogoršanje simptoma dermatomiozitisa
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva	
Često:	Artralgiya, mijalgija, bol u leđima.
Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema	
Često:	Infekcija urinarnog trakta.
Povremeno:	Pijelonefritis.
Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki	
Povremeno:	Vaginitis.
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Veoma često:	Reakcija vezana za infuziju, bol.
Često:	Bolovi u grudima, zamor, povišena temperatura, reakcija na mestu primene injekcije, groznica, edem
Povremeno:	Poremećaj u zarastanju rana.
Retko:	Granulomatozna lezija.
Laboratorijska ispitivanja	
Povremeno:	Pozitivan nalaz na autoantitela.
Retko:	Odstupanje od normalne vrednosti faktora komplementa.

Reakcije vezane za infuziju

Reakcija vezana za infuziju je definisana u kliničkim studijama kao bilo koji neželjeni događaj koji se javi u toku infuzije ili 1 sat posle infuzije. U kliničkim studijama treće faze, kod 18% pacijenata koji su primali infliksimab, u poređenju sa 5% pacijenata koji su primali placebo, javile su se neželjene reakcije vezane za infuziju. Generalno, kod većeg broja pacijenata koji su primali monoterapiju infliksimabom zabeležene su neželjene reakcije vezane za infuziju u poređenju sa pacijentima koji su primali infliksimab zajedno sa imunomodulatorima. Oko 3% pacijenata je prekinulo terapiju zbog neželjenih reakcija vezanih za infuziju i svi pacijenti su se oporavili sa ili bez medicinskog lečenja. Među pacijentima koji su primali infliksimab, a kod kojih je zabeležena neželjena reakcija vezana za infuziju u uvodnom periodu do 6 nedelja, njih 27% je imalo neželjenu reakciju vezanu za infuziju i tokom terapije održavanja, od 7. do 54. nedelje. Među pacijentima koji nisu imali neželjenu reakciju vezanu za infuziju u uvodnom periodu lečenja, 9% je imalo neželjenu reakciju vezanu za infuziju u toku terapije održavanja.

U kliničkoj studiji sprovedenoj na pacijentima sa reumatoidnim artritisom (ASPIRE), prve 3 infuzije su primenjivane tokom 2 sata. Kod pacijenata koji nisu imali ozbiljne neželjene reakcije na infuziju trajanje narednih infuzija moglo se smanjiti na najmanje 40 minuta. U ovoj studiji, 66% pacijenata (686 od 1040) je primilo najmanje jednu infuziju u skraćenom trajanju od 90 minuta ili manje, a 44% pacijenata (454 od 1040) je primilo najmanje jednu infuziju u skraćenom trajanju od 60 minuta ili manje. Među pacijentima koji su lečeni infliksimabom a koji su primili najmanje jednu infuziju u skraćenom trajanju, neželjene reakcije

vezane za infuziju su se javile kod njih 15%, dok su se ozbiljne neželjene reakcije vezane za infuziju javile kod 0,4% pacijenata.

U kliničkoj studiji na pacijentima sa Kronovom bolešću (SONIC), reakcije vezane za infuziju javile su se kod 16,6% (27/163) pacijenata koji su primali monoterapiju infliksimabom, kod 5% (9/179) pacijenata koji su primali infliksimab u kombinaciji sa AZA i kod 5,6% (9/161) pacijenata koji su primali AZA kao monoterapiju. Jedna ozbiljna reakcija vezana za infuziju (<1%) javila se kod pacijenta na monoterapiji infliksimabom.

Posle stavljanja leka u promet bilo je slučajeva reakcija sličnih anafilaktičkim, uključujući edem larinksa/farinksa i težak oblik bronhospazma, kao i konvulzije koje su se povezivale sa primenom infliksimaba. U izuzetno retkim slučajevima prijavljeni su prolazni gubitak vida i ishemija miokarda/infarkt miokarda koji su se javili tokom ili do 2 sata posle primanja infuzije infliksimaba (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Reakcije na infuziju posle ponovne primene infliksimaba

Sprovedena je klinička studija na pacijentima sa umerenom do teškom psorijazom kako bi se procenili efikasnost i bezbednost dugotrajne terapije održavanja u odnosu na ponovno davanje uvodnog režima lečenja infliksimabom (maksimalno četiri infuzije na 0, 2, 6 i 14 nedelja) posle ponovnog izbijanja bolesti. Pacijenti nisu istovremeno primali terapiju imunosupresivima. U grupi u kojoj je ponovljena uvodna šema lečenja, 4% (8/219) pacijenata je imalo ozbiljnu reakciju na infuziju, u odnosu na < 1% (1/222) pacijenata koji su primali terapiju održavanja. Većina ozbiljnih reakcija na infuziju javila se u toku druge infuzije u drugoj nedelji. Interval između poslednje doze održavanja i prve doze ponovljenog uvodnog režima lečenja kretao se od 35 do 231 dan. Simptomi su uključivali, ali nisu bili ograničeni na dispneju, urtikariju, edem lica i hipotenziju. U svim slučajevima terapija infliksimabom je bila prekinuta i/ili je data druga terapija, uz potpuno povlačenje znakova i simptoma.

Reakcije kasne preosetljivosti

U kliničkim studijama reakcije kasne preosetljivosti su bile povremene i javljale su se nakon što se infliksimab nije primenjivao u razdoblju kraćem od godinu dana. U ispitivanjima psorijaze reakcije kasne preosetljivosti događale su se u ranoj fazi lečenja. Znaci i simptomi obuhvatali su mialgiju i/ili artralgiu sa povišenom temperaturom i/ili osipom, dok se kod nekih pacijenata javio pruritus, edem lica, šaka ili usana, disfagija, urtikarija, bol u grlu i glavobolja.

Nema dovoljno podataka o incidenci reakcija kasne preosetljivosti posle prekida davanja infliksimaba u periodu dužem od 1 godine, ali ograničeni podaci iz kliničkih studija ukazuju na povećanje rizika od kasne preosetljivosti što je duži period u kojem se infliksimab ne primenjuje (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

U jednogodišnjoj kliničkoj studiji u kojoj se ispitivalo ponovljeno davanje infuzije pacijentima sa Kronovom bolešću (ACCENT I studija), incidenca reakcija nalik serumskoj bolesti iznosila je 2,4%.

Imunogenost

Kod pacijenata koji su razvili antitela na infliksimab verovatnoća pojave reakcija vezanih za infuziju bila je

veća (oko 2-3 puta). Čini se da istovremena primena imunosupresiva smanjuje učestalost reakcija vezanih za infuziju.

U kliničkim studijama primene pojedinačnih i višestrukih doza infliksimaba u opsegu od 1 do 20 mg/kg, antitela na infliksimab otkrivena su kod 14% pacijenata koji su primali neku imunosupresivnu terapiju i kod 24% pacijenata koji nisu primali imunosupresivnu terapiju. Antitela na infliksimab su se razvila kod 8% pacijenata sa reumatoidnim artritisom koji su lečeni po preporučenom režimu ponavljane primene sa metotreksatom. Kod pacijenata sa psorijatičnim artritisom koji su primali dozu od 5 mg/kg sa i bez metotreksata, antitela su se javila kod ukupno 15% pacijenata (antitela su se javila kod 4% pacijenata koji su primali metotreksat i kod 26% pacijenata koji nisu početno primali metotreksat). Među pacijentima sa Kronovom bolešću koji su primali terapiju održavanja, antitela na infliksimab su se javila kod ukupno 3,3% pacijenata koji su primali imunosupresive i kod 13,3% pacijenata koji nisu primali imunosupresive. Pojava antitela je bila 2-3 puta veća kod pacijenata koji su primali terapiju u epizodama. Zbog metodoloških ograničenja, negativan rezultat ispitivanja nije isključivao prisustvo antitela na infliksimab. Kod pojedinih pacijenata koji su razvili visoki titar antitela na infliksimab postojali su dokazi o smanjenoj efikasnosti leka. Kod pacijenata sa psorijazom koji su primali infliksimab kao terapiju održavanja bez istovremene primene imunomodulatora, oko 28% njih je razvilo antitela na infliksimab (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka: "Reakcije na infuziju i preosetljivost").

Infekcije

Kod pacijenata lečenih infliksimabom uočeni su tuberkuloza, bakterijske infekcije, uključujući sepsu i pneumoniju, invazivne gljivične, virusne i druge oportunističke infekcije. Neke od tih infekcija su imale smrtni ishod; najčešće prijavljene oportunističke infekcije sa stopom smrtnosti > 5% uključuju pneumocistozu, kandidijazu, listeriozu i aspergilozu (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

U kliničkim studijama su se pojavile infekcije kod 36% pacijenata lečenih infliksimabom, u poređenju sa 25% pacijenata koji su primali placebo.

U kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa, incidenca ozbiljnih infekcija, uključujući pneumoniju, bila je veća kod pacijenata lečenih infliksimabom i metotreksatom u poređenju sa pacijentima koji su primali samo metotreksat, naročito u dozama od 6 mg/kg ili višim (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Posle stavljanja leka u promet, infekcije su bile najčešći spontano prijavljivani ozbiljni neželjeni događaji. U pojedinim slučajevima ove infekcije su imale smrtni ishod. Skoro 50% prijavljenih smrtnih slučajeva bilo je povezano sa infekcijom. Prijavljeni su slučajevi tuberkuloze, ponekad sa smrtnim ishodom, uključujući milijarnu i ekstrapulmonalnu tuberkulozu (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Maligniteti i limfoproliferativni poremećaji

U kliničkim studijama sa infliksimabom u kojima je lečeno 5780 pacijenata, što predstavlja 5494 pacijent-godina, otkriveno je 5 slučajeva limfoma i 26 slučajeva nelimfomskih maligniteta, u poređenju sa 0 limfoma i 1 slučajem nelimfomskih maligniteta kod 1600 pacijenata koji su primali placebo, što predstavlja 941 pacijent-godinu.

U dugoročnom praćenju bezbednosti u nastavku kliničkih ispitivanja infliksimaba u trajanju do 5 godina, što predstavlja 6234 pacijent-godina (3210 pacijenata), prijavljeno je 5 slučajeva limfoma i 38 slučajeva maligniteta koji nisu bili limfom.

Slučajevi maligniteta, uključujući limfom, prijavljeni su i posle stavljanja leka u promet (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

U eksplorativnom kliničkom ispitivanju na pacijentima sa umerenim do teškim HOBP (hronična opstruktivna bolest pluća) koji su bili aktivni ili bivši pušači, 157 odraslih pacijenata je primalo infliksimab u dozama sličnim onima koje su se davale pacijentima sa reumatoidnim artritisom i pacijentima sa Kronovom bolešću. Kod devet od tih pacijenata se razvio malignitet, uključujući limfom u jednom slučaju. Medijana trajanja praćenja iznosila je 0,8 godina (učestalost 5,7% [95% CI 2,65%-10,6%]). U kontrolnoj grupi od 77 pacijenata zabeležen je jedan slučaj maligniteta (medijana trajanja praćenja bila je 0,8 godina; učestalost 1,3% [95% CI 0,03%-7,0%]). Većina maligniteta razvila se na plućima ili glavi i vratu.

Dodatno, posle stavljanja leka u promet prijavljeni su retki slučajevi hepatospleničnog T-celularnog limfoma kod pacijenata koji su lečeni infliksimabom od kojih je najveći deo slučajeva kod pacijenata sa Kronovom bolešću i ulceroznim kolitisom, a većina su bili adolescenti ili mlađi odrasli muškarci (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Srčana insuficijencija

U fazi II kliničke studije, koja je bila usmerena ka proceni infliksimaba u terapiji kongestivne srčane insuficijencije (CHF), uočen je veći stepen smrtnosti zbog pogoršanja srčane insuficijencije kod pacijenata koji su primali infliksimab, naročito kod onih koji su primali dozu veću od 10 mg/kg (tj. dva puta veću od maksimalne odobrene doze). U ovoj studiji je 150 pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom NYHA Klasa III-IV (leva ventrikularna e젝ciona frakcija $\leq 35\%$) primilo 3 infuzije infliksimaba od 5 mg/kg, odnosno 10 mg/kg ili placebo tokom 6 nedelja. Posle 38 nedelja umrlo je 9 od 101 pacijenata lečenih infliksimabom (dvoje koji su primali dozu od 5 mg/kg i sedmero koji su primali dozu od 10 mg/kg), dok je među 49 pacijenata koji su primali placebo zabeležen samo jedan smrtni slučaj.

Posle stavljanja leka u promet prijavljeni su slučajevi pogoršanja srčane insuficijencije sa ili bez utvrđenih precipitirajućih faktora, kod pacijenata lečenih infliksimabom. Takođe, posle stavljanja leka u promet u retkim slučajevima je prijavljena novonastala srčana insuficijencija, uključujući srčanu insuficijenciju kod pacijenata kod kojih prethodno nije utvrđeno kardiovaskularno oboljenje. Neki od tih pacijenata su bili mlađi od 50 godina.

Hepatobilijarni događaji

U kliničkim studijama primećen je blagi ili umeren porast vrednosti ALT i AST kod pacijenata koji su primali infliksimab, ali nije došlo do progresije u teško oštećenje jetre. Primećeni su povišeni nivoi ALT ≥ 5 puta iznad gornje granice normalne vrednosti (eng. *Upper Limit of Normal-ULN*) (videti Tabelu 2). Primećeni su povećani nivoi aminotransferaza (češće ALT nego AST) u većem procentu kod pacijenata koji su primali infliksimab nego u kontrolnim grupama, kako pri primeni infliksimaba kao monoterapije, tako i pri primeni u kombinaciji sa drugim imunosupresivima. Poremećaji vrednosti aminotransferaza većinom su bili prolaznog karaktera; međutim, kod manjeg broja pacijenata povišeni nivoi tih enzima trajali su u dužem

periodu. Generalno, pacijenti kod kojih je došlo do povišenja nivoa ALT-a i AST-a bili su asimptomatični, a odstupanja bi se smanjila ili vratila na normalne vrednosti bilo u slučaju nastavka ili prekida terapije infliksimabom ili u slučaju modifikacije istovremeno primenjenih lekova. Posle stavljanja leka u promet, kod pacijenata koji su primali infliksimab prijavljeni su veoma retki slučajevi žutice i hepatitisa, koji je u nekim slučajevima imao karakteristike autoimunog hepatitisa (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Tabela 2
Procenat pacijenata sa povećanom ALT aktivnošću u kliničkim studijama

Indikacija	Broj pacijenata ³		Medijana trajanja praćenja (nedelje) ⁴		≥ 3 x ULN		≥ 5 x ULN	
	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab
Reumatoidni artritis ¹	375	1087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Kronova bolest ²	324	1034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Kronova bolest kod pedijatrijskih pacijenata	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4%	N/A	1,5%
Ulcerozni kolitis	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Ulcerozni kolitis kod pedijatrijskih pacijenata	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7%	N/A	1,7%
Ankilozirajući spondilitis	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Psorijatični artritis	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Plak psorijaza	281	1175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

¹ Pacijenti u placebo grupi su primali metotreksat, dok su pacijenti u infliksimab grupi primali i infliksimab i metotreksat.

² Pacijenti u placebo grupi u dve kliničke studije faze III za Kronovu bolest, ACCENT I i ACCENT II, primili su inicijalnu dozu od 5 mg/kg infliksimaba na početku studije, a zatim placebo u fazi održavanja. Pacijenti koji su bili randomizovani u grupi koja je primala placebo tokom terapije održavanja, a kasnije prebačeni u grupu koja je primala infliksimab, u svrhu analize ALT-a uključeni su u grupu koja je primala infliksimab. U fazi IIIB kliničke studije za Kronovu bolest, pod nazivom SONIC, pacijenti u placebo grupi primali su AZA u dozi od 2,5 mg/kg/dan kao aktivnu kontrolu uz placebo infuzije infliksimaba.

³ Broj pacijenata uključenih u analizu ALT-a.

⁴ Medijana trajanja praćenja zasnovano je na pacijentima koji su primali terapiju.

Antinuklearna antitela (ANA)/ Anti-dvolančana DNK (dsDNK) antitela

Približno polovina pacijenata koji su primali infliksimab u kliničkim studijama i koji su na početku studije bili negativni na ANA postali su pozitivni na ANA tokom studije, u poređenju sa oko jednom petinom pacijenata koji su primali placebo. Pojava anti-dsDNK antitela utvrđena je kod oko 17% pacijenata koji su primali infliksimab, u poređenju sa 0% pacijenata koji su primali placebo. Na poslednjoj evaluaciji, 57% pacijenata koji su primali infliksimab ostalo je pozitivno na anti-dsDNK. Međutim, incidenca prijavljivanja lupusa i sindroma nalik na lupus i dalje je povremena (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Pedijatrijska populacija

Pacijenti sa juvenilnim reumatoidnim artritisom

Infliksimab je proučavan u kliničkoj studiji na 120 pacijenata (uzrast: 4-17 godina) sa aktivnim juvenilnim reumatoidnim artritisom koji nisu reagovali na terapiju metotreksatom. Pacijenti su kao uvodnu terapiju primili 3 doze infliksimaba u dozi od 3 mg/kg (u 0., 2. i 6. nedelji) ili 6 mg/kg (u 14., 16. i 20. nedelji), a posle toga terapiju održavanja svakih 8 nedelja, u kombinaciji sa metotreksatom.

Reakcije na infuziju

Reakcije na infuziju javile su se kod 35 % pacijenata sa juvenilnim reumatoidnim artritisom koji su primali 3 mg/kg infliksimaba u poređenju sa 17,5% pacijenata koji su primali 6 mg/kg. U grupi koja je primala 3 mg/kg infliksimaba, 4 od 60 pacijenata imalo je ozbiljne reakcije na infuziju dok je kod 3 pacijenta prijavljena moguća anafilaktička reakcija (od kojih su 2 imale ozbiljne reakcije na infuziju). U grupi koja je primala 6 mg/kg, 2 od 57 pacijenata imalo je teške reakcije na infuziju, od kojih je jedan pacijent imao moguću anafilaktičku reakciju (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Imunogenost

Antitela na infliksimab razvila su se kod 38 % pacijenata koji su primali 3 mg/kg u poređenju sa 12% pacijenata koji su primali 6 mg/kg. Titri antitela bili su znatno veći u grupi koja je primala dozu od 3 mg/kg u poređenju sa grupom koja je primala dozu od 6 mg/kg.

Infekcije

Infekcije su se javile kod 68% (41/60) dece koja su primala 3 mg/kg infliksimaba u toku 52 nedelje, kod 65% (37/57) dece koja su primala 6 mg/kg infliksimaba u toku 38 nedelja i kod 47% (28/60) dece koja su primala placebo u toku 14 nedelja (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Pedijatrijski pacijenti sa Kronovom bolešću

Sledeći neželjeni događaji prijavljeni su češće kod pedijatrijskih pacijenata sa Kronovom bolešću uključenih u REACH studiju (videti odeljak 5.1 Sažetka karakteristika leka) nego kod odraslih pacijenata sa Kronovom bolešću: anemija (10,7%), krv u stolici (9,7%), leukopenija (8,7%), crvenilo (8,7%), virusna infekcija (7,8%), neutropenija (6,8%), prelom kosti (6,8%), bakterijska infekcija (5,8%) i alergijska reakcija respiratornog trakta (5,8%). Ostale posebne napomene navedene su u tekstu koji sledi.

Reakcije vezane za infuziju

U REACH studiji, 17,5% randomizovanih pacijenata imalo je 1 ili više reakcija na infuziju. Nije bilo ozbiljnih reakcija na infuziju, a 2 ispitanika u REACH studiji imalo je anafilaktičke reakcije koje nisu bile ozbiljne.

Imunogenost

Antitela na infliksimab su otkrivena kod 3 (2,9%) pedijatrijska pacijenta.

Infekcije

U REACH studiji, infekcije su prijavljene kod 56,3% randomizovanih ispitanika koji su primali infliksimab. Infekcije su prijavljene češće kod ispitanika koji su primali infuzije svakih 8 nedelja (73,6%), nego kod onih koji su primali svakih 12 nedelja (38,0%), pri čemu su ozbiljne infekcije prijavljene kod 3 ispitanika koji su terapiju održavanja primali svakih 8 nedelja i kod 4 ispitanika koji su je primali svakih 12 nedelja. Najčešće prijavljene infekcije bile su infekcije gornjeg respiratornog trakta i upala ždrela, a najčešće prijavljena ozbiljna infekcija bila je apsces. Prijavljena su i tri slučaja pneumonije (1 ozbiljan) i 2 slučaja herpes zostera (oba nisu ozbiljna).

Pedijatrijski pacijenti sa ulceroznim kolitisom

Sveukupno, neželjene reakcije prijavljene kod pedijatrijskih pacijenata sa ulceroznim kolitisom u C0168T72 studiji i kod odraslih pacijenata sa ulceroznim kolitisom u ACT1 i ACT2 studijama su uglavnom bile konzistentne. U C0168T72 studiji, najčešće neželjene reakcije bile su infekcije gornjeg respiratornog trakta, faringitis, abdominalni bol, groznica i glavobolja. Najčešći neželjeni događaj je bio pogoršanje ulceroznog kolitisa, čija je incidenca bila viša kod pacijenata koji su primali infuzije na svakih 12 nedelja, u poređenju sa pacijentima koji su primali infuzije na svakih 8 nedelja.

Reakcije vezane za infuziju

Sveukupno, 8 (13,3%) od 60 lečenih pacijenata su imali jednu ili više neželjenih reakcija na infuziju, sa 4 (18,2%) od 22 pacijenta i 3 (13,0%) od 23 pacijenta u grupama koje su primale terapiju održavanja na svakih 8, odnosno 12 nedelja. Nisu prijavljene ozbiljne neželjene reakcije na infuziju. Sve neželjene reakcije na infuziju su bile blagog do umerenog intenziteta.

Imunogenost

Antitela na infliksimab su do kraja 54. nedelje otkrivena kod 4 (7,7%) pacijenta.

Infekcije

Infekcije su prijavljene kod 31 (51,7%) od 60 lečenih pacijenata u C0168T72 studiji, od kojih je kod njih 22 (36,7%) bila potrebna oralna ili parenteralna antibiotska terapija. Procenat pacijenata sa infekcijama u C0168T72 studiji bio je sličan kao u studiji sprovedenoj na pedijatrijskim pacijentima sa Kronovom bolešću (REACH studija), ali veći nego procenat odraslih pacijenata sa ulceroznim kolitisom (ACT1 i ACT2 studije). Ukupna incidenca infekcija u C0168T72 studiji bila je 13/22 (59%), odnosno 14/23 (60,9%) u grupama koje su primale terapiju održavanja na svakih 8, odnosno 12 nedelja. Infekcija gornjeg respiratornog trakta (7/60 [12%]) i faringitis (5/60 [8%]) su bile najčešće prijavljivane infekcije respiratornog sistema. Ozbiljne infekcije su zabeležene kod 12% (7/60) svih lečenih pacijenata.

U ovoj studiji je bilo više pacijenata u grupi uzrasta od 12 do 17 godina nego u grupi uzrasta od 6 do 11

godina (45/60 [75,0%]) naspram 15/60 [25,0%]). Iako je broj pacijenata u svakoj podgrupi bio suviše mali da bi se doneo konačan zaključak o uticaju uzrasta na bezbednost primene, procenat pacijenata sa ozbiljnim neželjenim događajima i prekidom terapije usled neželjenih događaja je bio veći u grupi mlađeg, nego u grupi starijeg uzrasta. Iako je procenat pacijenata koji su dobili infekciju takode bio veći u grupi mlađeg uzrasta, procenat pacijenata sa ozbiljnim infekcijama je bio sličan u obe grupe. Ukupni procenat neželjenih događaja i reakcija na infuziju je bio sličan između grupa pacijenata uzrasta od 6 do 11 godina i uzrasta od 12 do 17 godina.

Postmarketinško iskustvo

Ozbiljni neželjeni događaji infliksimaba kod pedijatrijskih pacijenata spontano prijavljeni posle stavljanja leka u promet obuhvataju maligne bolesti, među kojima i hepatosplenični T-celularni limfom, prolazne poremećaje vrednosti enzima jetre, sindrome slične lupusu i pozitivan nalaz auto-antitela (videti odeljke Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Neželjena dejstva).

Dodatne informacije o posebnim populacijama

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

U kliničkim studijama reumatoidnog artritisa, učestalost ozbiljnih infekcija u grupi koja je lečena infliksimabom i metotreksatom bila je veća kod pacijenata od 65 ili više godina (11,3%) nego kod pacijenata mlađih od 65 godina (4,6%). Kod pacijenata koji su lečeni samo metotreksatom, učestalost ozbiljnih infekcija iznosila je 5,2% kod pacijenata od 65 ili više godina u poređenju sa 2,7% kod pacijenata mlađih od 65 godina (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

Nije bilo prijavljenih slučajeva predoziranja. Primena jednokratnih doza do 20 mg/kg nije izazvala toksične efekte.

Lista pomoćnih supstanci

Saharoza;
Polisorbat 80;
Natrijum-dihidrogenfosfat, monohidrat;
Dinatrijum-fosfat, dihidrat.

Inkompatibilnost

Budući da nisu vršena ispitivanja inkompatibilnosti, ovaj se lek ne sme mešati sa drugim lekovima.

Rok upotrebe

Rok upotrebe pre otvaranja: 51 mesec.

Rok upotrebe posle otvaranja leka: Nakon otvaranja lek upotrebiti odmah.

Rekonstituisan rastvor hemijski i fizički je stabilan tokom 24 sata na sobnoj temperaturi (25 °C). Iz mikrobioloških razloga, lek treba upotrebiti što pre, odnosno u roku od 3 sata od rekonstitucije i razređivanja. Ako se ne primeni odmah po pripremi, za trajanje i uslove čuvanja rastvora pre upotrebe odgovoran je korisnik, a rastvor se ne sme čuvati duže od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8°C.

Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati u frižideru (od 2° C do 8° C).

Za uslove čuvanja posle rekonstitucije leka, videti odeljak Rok upotrebe.

Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Bočica od stakla tipa I sa (butilnim) gumenim čepom i aluminijumskim zatvaračem sa plastičnom “flip-off” kapicom.

Pakovanje: složiva kartonska kutija koja sadrži 1 bočicu i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti posle primene leka

1. Potrebno je da se izračuna doza i broj REMSIMA bočica. Svaka REMSIMA bočica sadrži 100 mg infliksimaba. Potrebno je da se izračuna ukupna zapremina rekonstituisanog rastvora leka REMSIMA.
2. U aseptičnim uslovima, treba rekonstituisati svaku bočicu leka REMSIMA sa 10 mL vode za injekciju, koristeći špic sa iglom promera 21 (0,8 mm) ili užom. Ukloniti poklopac sa bočice i obrisati vrh tupferom natopljenim sa 70% -tnim alkoholom. Ubaciti iglu u bočicu kroz centar gumenog zatvarača i ubrizgati vodu za injekciju prema staklenom zidu bočice. Nemojte koristiti bočicu ukoliko nema vakuuma. Lagano promešati rastvor rotiranjem bočice da bi se rastvorio liofilizirani prašak. Izbegavajte dugotrajno ili snažno mešanje. NEMOJTE MUČKATI. Stvaranje pene u rastvoru posle rekonstitucije nije neuobičajeno. Ostavite da rekonstituisani rastvor odstoji 5 minuta. Proverite da je rastvor bezbojan do svetložute boje i opalescentan. U rastvoru može da se razvije nekoliko malih prozirnih čestica, budući da je infliksimab protein. Nemojte koristiti ukoliko se u rastvoru nalaze

- neprozirne čestice, druge strane čestice, ili ukoliko dođe do promene boje.
3. Potrebni volumen rekonstituisanog rastvora leka REMSIMA treba razrediti sa rastvorom natrijum hlorida od 9 mg/mL (0,9%) za infuziju do ukupnog volumena od 250 mL. To se može učiniti tako što ćete iz staklene bočice ili kese za infuziju od 250 mL, ispustiti količinu rastvora natrijum hlorida 9 mg/mL (0,9%) za infuziju koja je jednaka količini rekonstituisanog leka REMSIMA. Polako dodajte ukupnu količinu rekonstituisanog rastvora leka REMSIMA u bocu ili kesu za infuziju od 250 mL. Lagano promešajte.
 4. Rastvor za infuziju treba dati u periodu koji ne može biti manji od preporučenog vremena za infuziju (videti odeljak 4.2). Koristiti samo set za infuziju sa ugrađenim, sterilnim, apirogenim, filterom koji slabo vezuje proteine (veličina pora 1,2 mikrometara ili manje). Budući da ne postoji konzervans, preporučuje se da rastvor za infuziju počne da se daje što je moguće pre i u roku od 3 sata posle rekonstitucije i rastvaranja. Kada se rekonstitucija i rastvaranje izvrše u aseptičnim uslovima, REMSIMA rastvor za infuziju može da se upotrebi u roku od 24 sata ukoliko se čuva na temperaturi od 2°C do 8°C. Bilo koja neiskorišćena količina leka se ne sme čuvati za ponovnu upotrebu.
 5. Potrebno je izvršiti vizuelnu kontrolu leka REMSIMA da bi se utvrdilo prisustvo čestica ili diskoloracije pre davanja infuzije. Nemojte koristiti ukoliko se u rastvoru nalaze neprozirne čestice, druge strane čestice, ili ukoliko dođe do diskoloracije.
 6. Sav neupotrebljeni lek ili otpadni materijal treba odložiti u skladu sa lokalnim propisima.