

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REMICADE® 100 mg konsantre i.v. infüzyon çözeltisi hazırlamak için liyofilize toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 100 mg Infliksimab

Yardımcı maddeler: 500 mg Sakkaroz, 2.2 mg Sodyum fosfat monobazik monohidrat, 6.1 mg Sodyum fosfat dibazik dihidrat

“Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız.”

3.FARMASÖTİK FORM

Konsantre i.v. İnfüzyon Çözeltisi Hazırlamak için Liyofilize Toz İçeren Flakon Toz, liyofilize beyaz pellet şeklindedir.

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik Endikasyonlar

Romatoid artrit

REMICADE, metotreksat ile birlikte aşağıdaki hastaların fiziksel fonksiyonlarının geliştirilmesinde ve bulgu ve semptomlarının azaltılmasında endikedir:

- Metotreksat dahil hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaçlarla tedaviye karşın hastalığı aktif olan yetişkin kişiler
- Daha önce metotreksat veya diğer hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaçlarla tedavi uygulanmamış, ciddi, aktif, ilerleyici hastalığı olan yetişkin kişiler

Bu hasta popülasyonlarında eklem hasarı gelişiminin azaldığı X ışını ile yapılan ölçümlerle saptanmıştır (bkz. bölüm 5.1).

Erişkinlerdeki Crohn hastalığı

REMICADE;

- Kortikosteroid ve/veya immünosupresan ilaçlarla konvansiyonel tedaviyi yeterli sürede ve tam olarak aldıkları halde yarar görmeyenler ya da bu tedavileri tolere edemeyen veya tedavilerin uygulanmasının kontrendike olduğu orta derecede ve şiddetli aktif Crohn Hastalığı'nın tedavisinde,
- Uygun ve tam olarak uygulanan konvansiyonel tedaviye rağmen (antibiyotikler, drenaj, immünosupresan ilaçlar) yanıt alınamayan, fistül gelişimi olan aktif Crohn hastalarının tedavisinde endikedir.

Pediyatrik Crohn hastalığı

6-17 yaş grubunda yer alan çocuklar ve adölesanlarda bir kortikosteroid, bir immünomodülatör ve primer beslenme tedavisi dahil konvansiyonel tedavilere yanıt

alınamayan ya da bu tedavileri tolere edemeyen veya söz konusu tedavilerin kontrendike olduğu pediyatrik hastalardaki şiddetli, aktif Crohn hastalığının tedavisinde endikedir.

Ülseratif kolit

REMICADE, kortikosteroidler ve merkaptopürin (6-MP) veya azatiyoprin (AZA) ile uygun dozlarda ve sürede yapılan konvansiyonel tedaviye yetersiz yanıt veren ya da tolere edemeyen veya bu terapiler için tıbbi kontrendikasyonları olan hastalarda orta ila şiddetli aktif ülseratif kolit bulgularının devam etmesi halinde kullanılır.

Pediyatrik ülseratif kolit

REMICADE kortikosteroidler ve 6-MP veya AZA'yı içeren klasik tedaviye yetersiz yanıt vermiş veya bu tip tedavilere karşı toleranssızlığı veya tıbbi kontrendikasyonları olan 6-17 yaş arası pediyatrik hastalarda orta derecede ve şiddetli aktif ülseratif kolitin tedavisi için endikedir.

Ankilozan spondilit

REMICADE;

Erişkinlerde konvansiyonel tedaviye yeterli cevap alınmamış ağır-aktif ankilozan spondilitin tedavisinde endikedir.

Psöriyatik artrit

REMICADE;

Daha önceki hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlarla tedaviye yanıtın yetersiz olduğu aktif ve progressif psöriyatik artritli yetişkinlerde artrit bulgu ve semptomlarının azaltılmasında endikedir.

Remicade;

- metotreksat ile kombine şekilde

- veya metotreksat intoleransı olan veya metotreksatın kontrendike olduğu hastalarda tek başına uygulanmalıdır.

REMICADE'in psöriyatik artrit hastalarında fiziksel fonksiyonları iyileştirdiği ve hastalığın poliartiküler simetrik alt tiplerinin bulunduğu hastalarda röntgenle ölçülen periferik eklem hasarının progresyon hızını azalttığı gösterilmiştir (bkz. bölüm 5.1).

Psöriyazis

REMICADE;

Siklosporin, metotreksat veya PUVA tedavisi dahil diğer sistemik tedavilere cevap vermeyen, bu tedavilerin kontrendike olduğu veya bu tedavileri tolere edemeyen yetişkinlerde, orta ila ciddi derecedeki plak psöriyazisi tedavisinde endikedir.

4.2.Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

REMICADE tedavisi, romatoid artrit, ankilozan spondilit, inflamatuvar barsak hastalığı, Psöriyazis, Psöriyatik artrit tanı ve tedavisinde uzmanlaşmış, uzman doktorlar tarafından başlatılmalı ve kontrol edilmelidir. REMICADE intravenöz yoldan uygulanmalıdır. REMICADE infüzyonları, infüzyonla ilişkili herhangi bir sorunu saptayabilecek şekilde

eğitim görmüş, uzman doktorlar tarafından uygulanmalıdır. REMICADE ile tedavi edilen hastalara Hasta Bilgilendirme Talimatı ve REMICADE için özel kart verilmelidir.

REMICADE onaylanmış tüm endikasyonlarında, erişkinlerde (18 yaş ve üzeri) ve Crohn hastalığı veya ülseratif koliti olan 6-17 yaş grubundaki pediatrik hastalarda (bkz. bölüm 5.1) intravenöz yoldan kullanılmak üzere endikedir.

REMICADE, güvenilirlik ve etkililik verilerinin yetersiz olması nedeniyle, daha başka herhangi bir pediatrik endikasyonda önerilmemektedir.

REMICADE tedavisi sırasında, kortikosteroidler, immünosupresanlar gibi birlikte uygulanan diğer ilaçlar uygun şekilde kullanılmalıdır.

Pozoloji

Erişkinler (≥ 18 yaşında)

Romatoid Artrit

Başlangıçta, 3 mg/kg dozunda intravenöz infüzyon; ilk infüzyondan 2 ve 6 hafta sonra 3 mg/kg dozlarında intravenöz infüzyon; ve bundan sonra 8 haftada bir aynı dozda infüzyonlar şeklinde uygulanır. REMICADE, metotreksat ile kombinasyon halinde verilmelidir.

Remicade'in mevcut onaylı 12 haftalık tedavi dozuna yeterli yanıt vermeyen veya yanıtta düşüş yaşayan RA'lı hastalarda her 8 haftada bir olmak üzere kademeli olarak 1.5 mg/kg dozlarda artırılarak maksimum 7.5mg/kg dozunda veya her 4 haftada bir 3mg/kg dozlarında kullanılabilir. Yeterli cevaba ulaşıldığında, hastaların tedavisine seçilen doz ya da uygulama sıklığı ile devam edilmelidir. İlk 12 haftalık tedavide veya doz ayarlamasından sonra tedavi edici yarar sağlanamayan hastalarda, tedavinin devam ettirilmesi konusu tekrar değerlendirilmelidir.

Orta derecede ve Şiddetli Aktif Crohn Hastalığı

5 mg/kg dozunda intravenöz infüzyonu bundan 2 hafta sonra 5 mg/kg dozunda ilave bir infüzyon izler. 2 dozdan sonra cevap vermeyen hastalarda, infliksimab tedavisine devam edilmemelidir. Eldeki veriler, başlangıç infüzyonundan sonra 6 hafta içinde cevap vermeyen hastalara tekrar infliksimab tedavisi uygulanmasını desteklememektedir. Cevap veren hastalarda devam edilecek tedavi için alternatif stratejiler şöyledir:

- İdame tedavisi: İlk infüzyondan sonraki 6. haftalarda ve takibeden her 8 haftada bir 5 mg/kg'lık ek infüzyonlar ya da
- Tedavinin tekrarlanması: Bulgu ve semptomların tekrarlanması durumunda 5 mg/kg'lık infüzyon (aşağıdaki "Crohn Hastalığı ve Romatoid Artrit'te tedavinin tekrarlanması" bölümüne bakınız)

Karşılaştırmalı verilerin mevcut olmamasına rağmen sınırlı veriler, başlangıçtaki 5 mg/kg'lık doza yanıt veren, ancak bu yanıtın daha sonra ortadan kaybolduğu hastalarda dozun

artırılmasına tekrar yanıt alınabileceğini göstermektedir (bkz. bölüm 5.1). Doz ayarlanmasının ardından hiçbir fayda elde edilmemiş olan hastalarda tedaviye devam edilmemelidir.

Fistülizan Aktif Crohn Hastalığı

5 mg/kg dozunda intravenöz infüzyon, ve bu infüzyondan 2 ve 6 hafta sonra 5 mg/kg dozunda ek infüzyonlar uygulanır. Bu üç dozdan sonra hasta cevap vermezse infliksimab tedavisine devam edilmemelidir.

Cevap gelişen hastalarda devam edilecek tedavi stratejileri şunlardır:

- İdame: Her 8 haftada bir 5 mg/kg'lık ek infüzyonlar ya da
- Her 8 haftada bir 5 mg/kg'lık infüzyon sonrasında belirti ve semptomların tekrarlaması halinde 5 mg/kg'lık infüzyon (bkz. 'Crohn hastalığı ve Romatoid Artrit'te tedavinin tekrarlanması' ve bölüm 4.4).

Karşılaştırmalı verilerin mevcut olmamasına rağmen sınırlı veriler, başlangıçtaki 5 mg/kg'lık doza yanıt veren, ancak bu yanıtın daha sonra ortadan kaybolduğu hastalarda dozun artırılmasına tekrar yanıt alınabileceğini göstermektedir (bkz. bölüm 5.1). Doz ayarlanmasının ardından hiçbir fayda elde edilmemiş olan hastalarda tedaviye devam edilmemelidir.

Crohn hastalığında, belirti ve semptomların tekrarlaması durumunda tekrar uygulama konusunda deneyim sınırlıdır ve devam tedavisi için alternatif stratejilere ait karşılaştırmalı yarar / risk verileri yeterli değildir.

Crohn Hastalığı ve Romatoid Artrit'te tedavinin tekrarlanması

Bulgu ve semptomların tekrarlaması durumunda, REMICADE son infüzyonu izleyen 16 hafta içinde, tekrar uygulanabilir. Klinik çalışmalarda gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları nadirdir ve 1 yıldan daha az REMICADE'siz geçen dönemlerden sonra gözlenmiştir. REMICADE kullanılmayan 16 haftadan daha fazla REMICADE'siz intervallerden sonra REMICADE uygulamasının güvenliliği ve etkililiği henüz gösterilmemiştir. Bu durum hem Crohn hastalığı hem de romatoid artrit için geçerlidir.

Ülseratif kolit

5 mg/kg dozunda intravenöz infüzyon; ilk infüzyondan 2 ve 6 hafta sonra ve takiben her 8 haftada bir 5 mg/kg intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır.

Mevcut veriler klinik yanıtla çoğunlukla tedaviden sonra 14 hafta içinde, yani üç dozla ulaşıldığını düşündürmektedir. Bu süre içinde tedavi yararının kanıtları görülmeyen hastalarda tedaviye devam konusu dikkatle gözden geçirilmelidir.

Ülseratif kolit'te tedavinin tekrarlanması

Her 8 haftada bir yapılan uygulama dışında, tedavinin tekrarlanmasının güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Ankilozan Spondilit

5 mg/kg dozunda intravenöz infüzyon; ilk infüzyondan 2 ve 6 hafta sonra 5 mg/kg dozlarında intravenöz infüzyon; ve bundan sonra 6 ile 8 haftada bir aynı dozda infüzyonlar şeklinde uygulanır. Hasta 6 hafta içinde cevap vermezse (yani 2 dozdan sonra) infliksimab tedavisine devam edilmemelidir.

Ankilozan Spondilit'te tedavinin tekrarlanması

Her 6-8 haftada bir yapılan uygulama dışında, tedavinin tekrarlanmasının güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Psöriyatik artrit

5 mg/kg dozunda intravenöz infüzyon; ilk infüzyondan 2 ve 6 hafta sonra 5 mg/kg dozlarında intravenöz infüzyon; ve bundan sonra 8 haftada bir aynı dozda infüzyonlar şeklinde uygulanır.

Psöriyatik artrit'te tedavinin tekrarlanması

Her 8 haftada bir yapılan uygulama dışında, tedavinin tekrarlanmasının güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır.

Psöriyazis

5 mg/kg dozunda intravenöz infüzyon; ilk infüzyondan 2 ve 6 hafta sonra 5 mg/kg dozlarında intravenöz infüzyon; ve bundan sonra 8 haftada bir aynı dozda infüzyonlar şeklinde uygulanır. Hasta 14 hafta içinde cevap vermezse (yani 4 dozdan sonra) infliksimab tedavisine devam edilmemelidir.

Psöriyazis'te tedavinin tekrarlanması

Psöriyazis tedavisinin 20 hafta aradan sonra tek bir REMICADE dozu ile tekrarlanmasından elde edilen kısıtlı deneyim, başlangıç indüksiyon rejimi ile karşılaştırıldığında, etkililikte azalmayı ve hafif ve orta infüzyon reaksiyonlarında daha yüksek insidansı göstermektedir.

Hastalık alevlenmesinin ardından yeni bir indüksiyon rejimiyle yeniden tedavi uygulamasından elde edilen sınırlı deneyim, ciddi reaksiyonlar da dahil olmak üzere infüzyon reaksiyonları açısından 8 haftalık idame tedavisine kıyasla daha yüksek insidans ortaya koymuştur (bkz. bölüm 4.8).

Çapraz endikasyonlarda tedavinin tekrarlanması

İdame tedavisine ara verilmesi ve tedaviye yeniden başlanmasının gerekmesi durumunda, yeniden indüksiyon rejiminin kullanılması önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.8). Bu durumda REMICADE tek doz olarak yeniden başlatılmalı ve yukarıda açıklanan idame dozu önerileriyle devam edilmelidir.

Uygulama şekli

REMICADE 2 saatlik bir süre içinde intravenöz yoldan uygulanmalıdır. REMICADE uygulanan tüm hastalar, infüzyon sonrasında akut infüzyon reaksiyonları açısından en az 1-2 saat gözlem altında tutulmalıdırlar. Bu etkilerin tedavisinde gerekli olabilecek, adrenalin, antihistaminikler ve kortikosteroidler gibi ilaçlar ve hava yolunu açık tutmak için gereken diğer araçlar hazır bulundurulmalıdır. İnfüzyona bağlı reaksiyon riskini azaltmak için hastalara REMICADE'den önce bir antihistaminik, hidrokortizon ve/veya parasetamol verilebilir ve özellikle daha önce infüzyona bağlı reaksiyonlar oluşmuş ise, infüzyona bağlı reaksiyon riskini azaltmak için infüzyon hızı azaltılabilir (bkz. bölüm 4.4).

Yetişkin endikasyonlarında kısaltılmış infüzyonlar

Başlangıçta en az 3 kez 2 saatlik REMICADE infüzyonunu (indüksiyon fazı) tolere eden ve idame tedavisi almakta olan dikkatle seçilmiş yetişkin hastalarda, sonraki infüzyonların en az 1 saatlik bir sürede uygulanması düşünülebilir. Kısaltılmış infüzyonla ilişkili bir infüzyon reaksiyonunun ortaya çıkması durumunda, tedaviye devam edilecekse sonraki infüzyonlar için daha yavaş bir infüzyon hızı düşünülebilir. >6 mg/kg dozlarında kısaltılmış infüzyonlar incelenmemiştir (bkz. bölüm 4.8).

Hazırlama ve uygulama talimatları için, bkz. bölüm 6.6

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek, karaciğer yetmezliği olan hastalarda REMICADE ile özel çalışmalar yapılmamıştır.

Pediyatrik Popülasyon

Crohn hastalığı (6-17 yaş grubu)

5 mg/kg dozunda intravenöz infüzyon; ilk infüzyondan 2 ve 6 hafta sonra 5 mg/kg dozlarında intravenöz infüzyon; ve bundan sonra 8 haftada bir aynı dozda infüzyonlar şeklinde uygulanır. Mevcut verilere göre, tedavinin ilk 10 haftasında yanıt alınamayan çocuklar ve adolesanlarda infliksimab tedavisine devam edilmemelidir (bkz. bölüm 5.1).

Klinik faydanın devam ettirilebilmesi için bazı hastalarda daha kısa dozaj süresine ihtiyaç duyulurken, diğerlerinde daha uzun dozaj süresi yeterli olabilir. Dozaj süresi 8 haftanın altına düşürülen hastalar istenmeyen reaksiyonlar açısından daha yüksek riske maruz kalabilirler. Kısaltılmış süreyle tedaviye devam edilmesi, dozaj süresinde değişiklikten sonra tedavinin ilave yararına dair hiçbir bulgu göstermeyen hastalarda dikkatle düşünülmelidir.

REMICADE, Crohn hastalığı olan 6 yaşın altındaki hastalarda incelenmemiştir.

Ülseratif Kolit (6-17 yaş arası hastalar)

İki saatlik dönemde intravenöz infüzyonla 5 mg/kg verilir; ardından ilk infüzyondan 2 ve 6 hafta sonra ve bundan sonra 8 haftada bir ilave 5 mg/kg infüzyon dozları verilir.

Mevcut veriler tedavinin ilk 8 haftasında yanıt vermeyen pediyatrik hastalarda infliksimab tedavisine devam edilmesini desteklememektedir (bkz. bölüm 5.1).

REMICADE, ülseratif koliti olan 6 yaşın altındaki hastalarda incelenmemiştir.

Psoriyazis

REMICADE'in psoriyazis endikasyonunda 18 yaşından küçük çocuklar ve adolesanlardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Herhangi bir veri yoktur.

Jüvenil idiyopatik artrit, psöriyatik artrit ve ankilozan spondilit

REMICADE'in juvenil idiyopatik artrit, psöriyatik artrit ve ankilozan spondilit endikasyonunda 18 yaşından küçük çocuklar ve adolesanlardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Herhangi bir veri yoktur.

Jüvenil romatoid artrit

REMICADE'in juvenil romatoid artrit endikasyonunda 18 yaşından küçük çocuklar ve adolesanlardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Eldeki veriler bölüm 4.8'de açıklanmaktadır ancak pozolojiyle ilgili bir tavsiyede bulunulamaz.

Geriyatrik Popülasyon:

Yaşlı hastalar (≥65 yaş)

Yaşlı hastalarda REMICADE ile özel çalışmalar yapılmamıştır. Klinik çalışmalarda klerens veya dağılım hacmi açısından yaşa bağlı önemli bir fark gözlenmemiştir (bkz. bölüm 5.2). Ciddi enfeksiyonların ≥ 65 yaşında olan hastalardaki insidansı, 65 yaş altında olanlardan daha yüksektir. Bazılarının sonucu ölümcüldür. Yaşlılar tedavi edilirken enfeksiyon riski için dikkatli olunmalıdır.

4.3.Kontrendikasyonlar

- İnflksimaba (bkz. bölüm 4.8), ilacın bileşenlerinden herhangi birine ya da mürin proteinlerine karşı bilinen bir aşırı duyarlılığı olan hastalar.
- Tüberküloz ya da sepsis, apseler ve fırsatçı enfeksiyonlar gibi ciddi enfeksiyonları olan hastalar (bkz. Bölüm 4.4).
- Orta dereceli ya da ciddi kalp yetmezliği olan hastalar (New York Kalp Cemiyeti - NYHA- sınıf III/IV) (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

4.4.Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

65 yaş üstü hastalarda ölümle sonuçlanabilecek ciddi enfeksiyon riski 65 yaş altındakilere göre daha yüksektir

İnfüzyon reaksiyonları ve hipersensitivite

İnflksimab, anafilaktik şok dahil infüzyonla ilgili akut reaksiyonlarla ve gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonlarıyla ilişkilendirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Anafilaktik reaksiyonlar dahil akut infüzyon reaksiyonları infüzyon sırasında (birkaç saniye içinde) veya sonrasında birkaç saat içinde gelişebilir. Akut infüzyon reaksiyonu meydana gelirse, infüzyon hemen kesilmelidir. Adrenalin, antihistaminikler, kortikosteroidler ve yapay hava yolu gibi acil durum ekipmanları hazırda bulundurulmalıdır. Hafif ve geçici etkileri

önlemek için hastalar önceden antihistaminik, hidrokortizon ve/veya parasetamol gibi ilaçlarla tedavi edilebilir.

İnfliksimaba karşı antikorlar gelişebilir veya bu durum infüzyon reaksiyonları sıklığının artmasıyla ilişkilendirilmiştir. İnfüzyon reaksiyonlarının küçük bir oranı ciddi alerjik reaksiyonlar olmuştur. İnfliksimaba karşı antikor gelişmesi ile cevap süresinin azalması arasında bir ilişki de gözlenmiştir. İmmünomodülatörlerin eşzamanlı uygulaması, infliksimaba karşı antikorlar gelişme insidansının düşmesiyle ve infüzyon reaksiyonları sıklığında bir azalmayla ilişkilendirilmiştir. Eşzamanlı immünomodülatör tedavinin etkisi, idame tedavisi verilen hastalara kıyasla epizodik olarak tedavi edilen hastalarda daha yoğun olmuştur. REMICADE tedavisi öncesinde veya sırasında immünoşüpresanları bırakan hastaların bu antikorları geliştirme riski daha yüksektir. İnfliksimaba karşı antikorlar serum numunelerinde her zaman saptanamayabilir. Ciddi reaksiyonlar meydana gelirse, semptomatik tedavi verilmeli ve başka REMICADE infüzyonu uygulanmamalıdır (bkz. bölüm 4.8).

Klinik çalışmalarda gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları rapor edilmiştir. Eldeki veriler REMICADE kullanılmayan aralığın artmasıyla gecikmiş aşırı duyarlılık riskinin de arttığını öne sürmektedir. Hastalara gecikmiş advers olay yaşamaları durumunda hemen tıbbi tavsiye almaları belirtilmelidir (bkz. bölüm 4.8) Hastalar uzun bir süreden sonra tekrar tedavi ediliyorsa, gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonlarının belirti ve semptomları açısından yakından izlenmelidir.

Ciddi Enfeksiyonlar

TNF-alfa Blokeri ilaçlarla tedavi olan hastalarda Legionella ve Listeria'yı da içeren bakteriyel, mikobakteriyel, mantar, viral, parazitik enfeksiyonlara bağlı ölüme veya hastaneye yatışa sebep olabilen, çoklu-organ sistem ve bölgeleri etkileyebilen ciddi enfeksiyon riski artmıştır.

Enfeksiyonlar

REMICADE tedavisi sırasında ve sonrasında hastalar tüberküloz da dahil olmak üzere enfeksiyonlar açısından yakından izlenmelidir. İnfliksimabın eliminasyonu altı aya kadar uzayabildiği için, hastaların bu dönemde yakından izlenmeleri önem taşımaktadır. Hastada gırtlak enfeksiyonu ya da sepsis gelişmesi durumunda REMICADE tedavisine son verilmelidir.

İmmünoşüpresif ilaç kullanan hastalar dahil olmak üzere kronik enfeksiyonu veya tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan hastalarda REMICADE kullanımı düşünülüyorsa dikkatli olunmalıdır. Hastalara enfeksiyon açısından potansiyel risk faktörlerine maruz kalmamaları yönünde önerilerde bulunulmalıdır.

Tümör nekroz faktör alfa (TNF α), inflamasyon olayında bir aracı maddedir ve hücrel immün yanıtları modüle eder. Deneysel veriler TNF α 'nın intraselüler enfeksiyonları gidermede gerekli olduğunu göstermektedir. Klinik çalışmalarda infliksimab ile tedavi edilen bazı hastalarda enfeksiyonlara karşı vücut direncinin azaldığı görülmüştür. TNF α 'nın baskılanması ateş gibi enfeksiyon semptomlarını maskeleyebilir. Tanı ve tedavide gecikmeleri en az düzeye indirmek için, ciddi enfeksiyonların atipik klinik bulgularının erken tanısı, kritik önem taşımaktadır.

TNF blokörleri kullanan hastalar ciddi enfeksiyonlara karşı daha duyarlı hale gelmektedirler. İnfliksımab ile tedavi edilen hastalarda, sepsis ve pnömoni dahil tüberküloz, bakteriyel enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlar, invazif fungal enfeksiyonlar ve diğer fırsatçı enfeksiyonlar gözlenmiştir. Bu enfeksiyonlardan bazıları ölümcül olmuştur; > %5 mortalite oranıyla en sık rapor edilen fırsatçı enfeksiyonlar arasında pnömosistoz, kandidiyasis, listeriyosis ve aspergillozis yer almıştır.

REMICADE tedavisi altında yeni enfeksiyon gelişen hastalar yakından takip edilmeli ve tam diagnostik değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Hastada yeni ciddi enfeksiyon veya sepsis gelişmesi durumunda REMICADE uygulaması sona erdirilmeli ve enfeksiyon kontrol altına alınıncaya kadar uygun bir antimikrobiyal veya antifungal tedavi uygulanmalıdır.

Klinik çalışmalarda enfeksiyonlar yetişkin popülasyona kıyasla pediatrik hastalarda daha yüksek oranda rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Tüberküloz

REMICADE kullanan hastalarda aktif tüberküloz olguları bildirilmiştir. Bu raporların büyük bölümünde bildirilen tüberkülozun; akciğer-dışı, lokal ya da dissemine tüberküloz olduğunu belirtmek gerekir.

Tedaviye başlanmadan önce hastalar aktif ve inaktif (latent) tüberküloz açısından değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme, kişisel tüberküloz hikayesi veya daha önce tüberkülozla olası temas ve devam eden ve/veya daha önce görülmüş immünosupresif tedavi gibi ayrıntılı bir medikal hikayeyi içermelidir. Tüm hastalarda tüberkülin deri testi, göğüs röntgeni gibi uygun görüntüleme testleri yapılmalıdır. Test sonuçları REMICADE Hasta Bilgi Kartı'na kaydedilmelidir. Özellikle şiddetli derecede hasta ya da immün yanıtı baskılanmış olan hastalarda tüberkülin deri testi yalancı negatif çıkabileceğinden doktorlar bu konuda dikkatli olmalıdır.

Aktif tüberküloz tanısı konulursa REMICADE tedavisine başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Latent tüberküloz şüphesi varsa, tüberküloz tedavisinde uzmanlaşmış bir doktora danışılmalıdır. Aşağıdaki tüm durumlarda, REMICADE tedavisinin fayda/risk dengesi, çok dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

İnaktif (latent) tüberküloz tanısı konulursa, REMICADE tedavisine başlamadan önce yerel tedavi önerileri doğrultusunda (latent) tüberküloz tedavisi antitüberküloz tedavi ile başlamalıdır.

Tüberküloza ait çok sayıda veya önemli risk faktörleri olan ve latent tüberküloz testi negatif olan hastalarda, REMICADE tedavisine başlanmadan önce anti-tüberküloz tedavi düşünülmelidir.

Anti-tüberküloz tedavi, latent ve aktif tüberküloz anamnezi veren ve yeterli bir tedavi kürünün uygulandığı doğrulanamayan hastalarda da düşünülmelidir.

Tüm hastalar REMICADE tedavisi sırasında ya da sonrasında tüberküloz belirti/semptomları görmeleri halinde (inatçı öksürük, kaşeksi/kilo kaybı, düşük derece ateş gibi) doktora başvurmaları konusunda bilgilendirilmelidir.

İnvazif fungal enfeksiyonlar

REMICADE ile tedavi edilen hastalar ciddi bir sistemik hastalık geliştirirlerse aspergillozis, kandidiyasis, pnömosistosis, histoplazmosis, koksidioidomikosis veya blastomikosis gibi invazif fungal enfeksiyondan şüphelenilmelidir ve bu hastalar araştırılırken erken aşamada invazif fungal enfeksiyonların tanı ve tedavisinde deneyimli bir hekime danışılmalıdır. İnvazif fungal enfeksiyonlar lokalize hastalık yerine dissemine olabilir ve aktif enfeksiyonu olan bazı hastalarda antijen ve antikor testleri negatif olabilir. Tanı çalışması yürütülürken, hem şiddetli fungal enfeksiyon riski hem de antifungal tedavinin riskleri hesaba katılarak uygun bir ampirik antifungal tedavi düşünülmelidir.

Histoplazmosis, koksidioidomikosis veya blastomikosis gibi invazif fungal enfeksiyonların endemik olduğu bölgelerde yaşamış veya bu bölgelere seyahat etmiş hastalar için REMICADE tedavisini başlatmadan önce REMICADE tedavisinin faydaları ve riskleri dikkatlice değerlendirilmelidir.

Fistülizan Crohn hastalığı

Akut süpüratif fistülleri olan fistülizan Crohn hastalarında, özellikle apse olmak üzere muhtemel bir enfeksiyon kaynağı ekarte edilmediği sürece REMICADE tedavisine başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Hepatit B Reaktivasyonu

Hepatit B virüsünün kronik taşıyıcısı olan ve REMICADE dahil TNF-antagonistlerini kullanan hastalarda hepatit B reaktivasyonu bildirilmiştir. Bazı fatal vakalara rastlanılmıştır. HBV enfeksiyonu riski mevcut olan hastalar REMICADE tedavisine başlanmadan önce, daha önce geçirilmiş HBV enfeksiyonuna ait kanıtlar bakımından değerlendirilmelidir. REMICADE tedavisine ihtiyaç gösteren HBV taşıyıcıları, aktif HBV enfeksiyonunun belirtileri ve semptomları açısından tedavi süresince ve tedavinin sona ermesini izleyen birkaç ay boyunca yakından izlenmelidir. HBV taşıyıcısı olan hastalarda HBV reaktivasyonunu önlemek amacıyla TNF-antagonistleriyle birlikte anti-viral tedavi uygulanmasıyla ilişkili veriler mevcut değildir. HBV reaktivasyonu gerçekleşen hastalarda REMICADE tedavisi durdurulmalı ve gerekli destek tedavisiyle birlikte etkili anti-viral tedaviye başlanmalıdır.

Hepatobiliyer Olaylar

REMICADE ile pazarlama sonrası deneyimlerde, sarılık, bazıları otoimmün hepatit özelliğinde olan enfeksiyöz olmayan hepatit vakaları çok nadiren gözlenmiştir. Karaciğer transplantasyonu veya ölümlü sonuçlanan izole karaciğer yetmezliği vakaları görülmüştür. Karaciğer disfonksiyon semptomları veya bulguları olan hastalar, karaciğer hasarı açısından değerlendirilmelidirler. Sarılık ve/veya ALT düzeylerinde yükselme (\geq normal üst sınırın 5 katı) gelişirse, REMICADE tedavisine son verilmeli ve anormallik dikkatle araştırılmalıdır.

REMICADE'in TNF α inhibitörü ve anakinra ile birlikte kullanılması

REMICADE'in, anakinra ve başka bir TNF α bloke edici ajan olan etanersept ile birlikte uygulandığı klinik çalışmalarda, şiddetli enfeksiyon ve nötropeni görülmüş olup, etanerseptin tek başına sağladığı yarardan fazla bir klinik yarar sağlanmamıştır. Etanersept ve anakinra tedavisi ile kombine kullanımda görülen yan etkilerin oluşumu nedeniyle, anakinra ve diğer TNF α bloke edici ajanların kombinasyonu benzer toksisiteler ile sonuçlanabilir. Bu nedenle REMICADE ve anakinra kombinasyonu önerilmemektedir.

TNF α inhibitörü ve abatasept ile birlikte kullanılması

Klinik çalışmalarda, TNF bloke edici ajanlar ve abatasept'in birlikte kullanımı, tek başına TNF bloke edici ajanlarla karşılaştırıldığında, klinik fayda olmaksızın, ciddi enfeksiyonlar dahil enfeksiyon riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. TNF bloke edici ajanlar ve abatasept kombinasyon terapisi ile görülen istenmeyen etkilerin doğası gereği, infliximab ve abatasept kombinasyonunun kullanımı önerilmemektedir.

Diğer biyolojik tedavi ajanlarıyla eş zamanlı uygulama

Remicade ile aynı hastalıkların tedavisinde kullanılan diğer biyolojik tedavi ajanlarıyla Remicade'in eş zamanlı kullanımına dair bilgiler yetersizdir. Bu biyolojik ajanlarla eş zamanlı olarak Remicade kullanımı, enfeksiyon riskinde artış olasılığı nedeniyle önerilmez.

Aynı hastalığı tedavi edici olarak kullanılan diğer anti-romatizmal ilaçlar arasında geçiş

Bir tedaviden başka bir tedaviye geçiş yapılırken dikkatli olunmalıdır çünkü ilaçların aktivitelerinin örtüşmesi enfeksiyon riskini daha da arttırabilir.

Hematolojik reaksiyonlar

REMICADE dahil TNF bloke edici alan hastalarda pansitopeni, lökopeni, nötropeni ve trombositopeni rapor edilmiştir. Mevcutta ve geçmişte anlamlı sitopeni hikayesi olan hastalar REMICADE ile tedavi edilirken, dikkatli olunmalıdır.

Aşılamalar

Canlı aşılar ile aşılama karşı hastaların cevabı ve anti-TNF tedavisi alan hastalara canlı aşı uygulanması sonrası ikincil enfeksiyon geçişi ile ilgili veri yoktur. Tedavi sırasında hastalara canlı aşı yapılmaması önerilmektedir.

Pediyatrik hastaların mümkünse REMICADE tedavisi başlanmadan önce tüm aşılarının geçerli aşılama kılavuzlarına uygun şekilde tamamlanması tavsiye edilmektedir.

Otoimmün süreçler

Anti-TNF tedavi sonucunda ortaya çıkan göreceli TNF α yetmezliği, otoimmün bir prosesin başlamasına neden olabilir. Eğer bir hastada REMICADE tedavisini izleyerek lupus-benzeri sendromu andıran semptomlar gelişirse ve hastada çift-sarmallı DNA'ya karşı antikolar pozitif ise, tedavi kesilmelidir (bkz. bölüm 4.8; Anti-nükleer antikolar (ANA)/Çift sarmallı DNA (dsDNA) antikoları).

Nörolojik Bozukluklar

İnfliksımab ve TNF α 'yı inhibe eden diğer ajanlar, multipl skleroz dahil santral sinir sistemi demiyelizan hastalıklarının ve Guillain-Barré sendromu dahil periferik demiyelinizan hastalıkların klinik semptomlarının başlaması veya şiddetlenmesi ve/veya radyolojik olarak gösterilmesi ile ilişkilendirilmiştir. Doktorlar, bu nörolojik bozuklukları olan hastalarda REMICADE kullanmayı düşünürken ihtiyatlı olmalı ve söz konusu bozukluklar geliştiğinde, REMICADE tedavisini bırakmayı düşünmelidir.

Maligniteler ve Lenfoproliferatif Bozukluklar

TNF-bloke edici ajanlarla yapılan kontrollü klinik çalışmalarda, kontrol hastalarıyla karşılaştırıldığında, TNF bloke edici ajan alan hastalar arasında lenfomayı da içeren daha

fazla malignite gözlemlenmiştir. REMICADE ile onaylanmış tüm endikasyonlar üzerinde yürütülen klinik araştırmalarda, REMICADE ile tedavi edilen hastalarda lenfoma oluşumu seyrek ama lenfoma insidansı genel popülasyonda beklenenden daha yüksektir. Ayrıca uzun süreli, yüksek aktif inflamatuvar hastalığı olan romatoid artritli hastalarda, risk değerlendirmesini zorlaştıran artmış lenfoma riski geçmişi vardır. Orta - şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olan hastalarda REMICADE kullanımının değerlendirildiği klinik çalışmada, REMICADE ile tedavi edilen hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha fazla malignite bildirilmiştir. Tüm hastalarda yoğun sigara kullanımı öyküsü vardı. Yoğun sigara kullanımı nedeniyle malignite riski artmış durumdaki hastalarda tedavi düşünülürken dikkatli olunmalıdır. Mevcut bilgilere göre, bir TNF-bloke edici ajanla tedavi edilen hastalarda lenfoma veya diğer malignitelerin gelişimi açısından olası risk dışlanmamalıdır (bkz. bölüm 4.8). Malignite öyküsü olan hastalarda, TNF bloke edici ajanla tedavi düşünülürken ya da malignite gelişen hastalarda tedavinin devam ettirilmesi düşünülürken dikkatli davranılmalıdır.

Yoğun immünoşpresan veya uzun süreli PUVA tedavisi hikayesi olan psöriyazisli hastalarda da dikkat gösterilmelidir.

Pazarlama sonrası dönemde Remicade dahil TNF-blokör ajanlarla tedavi edilen (tedavi başlangıcında yaş ≤ 18) çocuklar, adolesanlar ve genç erişkinlerde (22 yaşına kadar), bazıları ölümcül olan maligniteler bildirilmiştir. Bu vakaların yaklaşık yarısını lenfomalar oluşturmuştur. Diğer vakalar farklı malignitelerin çeşitli tiplerini temsil etmiş ve genellikle bağışıklığın baskılanmasıyla ilişkili nadir görülen maligniteleri içermiştir. TNF-blokörler ile tedavi edilen hastalarda malignite gelişimi riski dışlanamaz.

İnfliksımab dahil TNF-blokör ajanlarla tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası dönemde nadiren hepatosplenik T-hücreli lenfoma (HSTHL) vakaları bildirilmiştir. Bu nadir görülen T-hücreli lenfoma tipi çok agresif bir seyre sahip olup çoğunlukla ölümcüldür. REMICADE ile görülen tüm vakalar *Crohn hastalığı* veya ülseratif koliti olan hastalarda ortaya çıkmış ve büyük kısmı adolesan veya genç erişkin erkeklerde bildirilmiştir. Bu hastaların tümü REMICADE'den hemen önce veya REMICADE ile eş zamanlı olarak AZA veya 6-MP tedavisi almıştır. *AZA veya 6-MP ile REMICADE kombinasyonunun potansiyel riski dikkatle değerlendirilmelidir. REMICADE ile tedavi edilen hastalarda hepatosplenik T-hücreli lenfoma gelişme riski dışlanamaz (bkz. bölüm 4.2 ve 4.8).*

REMICADE dahil TNF-blokör tedavisi uygulanan hastalarda melanoma ve Merkel hücreli karsinoma bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Tüm hastalara, özellikle de cilt kanseri için risk faktörlerine sahip hastalara periyodik cilt muayenesi önerilir.

Displazi veya kolon kanseri için artmış riske sahip (örneğin, uzun süredir ülseratif koliti veya primer sklerozan kolanjitli olan hastalar) ya da displazi veya kolon kanseri öyküsü olan tüm ülseratif kolit hastaları, tedavi öncesi veya hastalıklarının seyri boyunca displazi açısından düzenli aralıklarla taranmalıdır. Bu değerlendirmelerde lokal önerilere göre kolonoskopi ve biyopsiler, mutlaka yer almalıdır. İnfliksımab tedavisinin displazi veya kolon kanseri riskini etkileyip etkilemediği, elimizdeki verilerle bilinmemektedir. REMICADE ile tedavi edilen, yeni tanı konulmuş displazi hastalarındaki kanser riskinin arttığı belirlenmemiş olduğundan,

bu tedavinin riskleri ve faydaları her hastada bireysel olarak ele alınıp değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedavinin durdurulması düşünülmelidir.

TNF blokörlerinin kullanımına bağlı olarak lösemi-kan kanseri (Akut myeloid lösemi, kronik lenfositik lösemi ve kronik myeloid lösemi) geliştiği bildirilmiştir.

Lösemi

Romatoid artrit ve diğer endikasyonlar için TNF-blokörü kullanan hastalarda pazarlama-sonrası akut ve kronik lösemi bildirilmiştir. Romatoid artrit hastalarında lösemi gelişme riski, TNF-blokörü kullanmasalar bile toplum genelindekinden (yaklaşık 2 kat) daha yüksektir.

Kalp Yetmezliği

REMICADE hafif derecede kalp yetmezliğinde (NYHA-sınıf I/II) dikkatle kullanılmalıdır. Hastalar yakından takip edilmeli ve yeni kalp yetmezliği semptomları gelişmesi ya da semptomların kötüleşmesi durumunda REMICADE kesilmelidir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.8).

Hematolojik reaksiyonlar

REMICADE dahil olmak üzere TNF-blokörleri alan hastalarda pansitopeni, lökopeni, nötropeni ve trombositopeni rapor edilmiştir. Tüm hastalara kan diskrazilerini akla getiren semptom ve işaretleri fark ettiklerinde (örn., inatçı ateş, morluklar, kanama, ciltte solukluk) derhal bir hekime başvurmaları söylenmelidir. Doğrulanmış, önemli hematolojik anormallikleri olan hastalarda REMICADE tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Diğer

İnfliksımabın fertilité ve genel reproduktif fonksiyon üzerine etkileri hakkındaki prelinik veriler yetersizdir.

REMICADE tedavisi görmüş hastalara cerrahi girişim uygulanmasının güvenliliği ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Cerrahi girişim planlanacağı zaman REMICADE'in uzun yarılanma ömrü dikkate alınmalıdır. REMICADE alan hastada cerrahi girişime ihtiyaç duyulduğunda, hasta enfeksiyonlar açısından yakından izlenmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.

Artroplasti uygulanan hastalarda REMICADE kullanılması ile ilgili bilgiler sınırlıdır.

Crohn hastalığı tedavisine yanıt alınamaması; cerrahi tedavi gerektiren fiks fibrotik bir striktür varlığına işaret ediyor olabilir. Elimizdeki veriler infliksımabın striktürlere neden olmadığı veya mevcut striktürleri kötüleştirmediği izlenimini vermektedir.

REMICADE, sakkaroz ihtiva eder. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermediği" kabul edilebilir.

4.4. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Romatoid artrit, psöriyatik artrit ve Crohn hastalarında infliksimabın metotreksat ve diğer immünomodülatörler ile birlikte kullanımının, infliksimaba karşı antikor gelişmesini azalttığı ve infliksimabın plazma konsantrasyonunu arttırdığına dair kanıtlar vardır. Fakat serum infliksimab ve infliksimab antikoru analiz metodundaki bazı sınırlamalar nedeniyle sonuçlar kesin değildir. Kortikosteroidler infliksimabın farmakokinetiğine klinik olarak anlamlı derecede etki etmiyor gözükmemektedir. İnfliksımab ve diğer ilaçlar arasındaki olası etkileşimler hakkında bilgi yoktur.

REMICADE ile aynı hastalıkların tedavisinde kullanılan diğer tedavi ajanlarıyla (anakinra ve abatasept) REMICADE'in kombine edilmesi önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4). Canlı aşuların, REMICADE tedavisiyle aynı zamanda uygulanması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4- "Aşılamalar").

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

REMICADE'in eşzamanlı kullanımı, oral yolla alınan doğum kontrol ilaçları ile etkileşime neden olmaktadır. Bu nedenle, tedavi süresince (ve tedavinin ardından 6 aya kadar) alternatif, etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi

Çok sayıda gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler, REMICADE'in gebelik üzerinde ya da yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde yan etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır. Ancak çok gerekliyse verilmelidir.

İnfliksımab plasentadan geçer ve gebelik döneminde infliksımab ile tedavi edilen kadınlardan doğan bebeklerin serumunda antikor 6 aya kadar tespit edilmiştir. Buna bağlı olarak, bu bebekler artmış enfeksiyon riskine maruz kalabilirler. Rahimdeyken infliksımaba maruz kalan bebeklere canlı aşuların uygulanması, gebelik döneminde anneye uygulanan son infliksımab enjeksiyonundan sonra 6 ay süreyle önerilmez (bkz. bölüm 4.4 ve 4.5).

İnfliksımaba maruz kalan, ileriye dönük izlenmiş ve sonuçları bilinen gebeliklerin makul sayısı (yaklaşık 450), ki bunlara ilk trimesterde maruz kalan sınırlı bir sayı dahildir (yaklaşık 250), gebelik sonucu üzerinde beklenmeyen etkileri göstermemektedir. TNF α 'yı inhibe etmesi nedeniyle, gebelik döneminde uygulanan infliksımab yenidoğanda normal immün yanıtları etkileyebilir. Fare TNF α 'sının fonksiyonel aktivitesini seçici olarak inhibe eden bir analog antikor kullanılarak farelerde yürütülen bir gelişim toksisitesi çalışmasında, anneye yönelik toksisite, embriyotoksisite veya teratojeniteye dair bir bulgu saptanmamıştır (bkz. bölüm 5.3).

Mevcut klinik deneyim riski dışlamak için çok sınırlıdır ve bu nedenle, gebelik döneminde infliksımab uygulanması önerilmez.

Laktasyon dönemi

REMICADE'in anne sütüne geçip geçmediği ya da bebek emdikten sonra sistemik olarak emilip emilmediği bilinmemektedir. İnsan immünooglobulinlerinin süte geçmesi nedeniyle, REMICADE tedavisinden sonra en az altı ay süre ile emzirmeye ara verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler

REMICADE'in araç ve makine kullanımı yeteneği üzerine minor etkisi bulunmaktadır. REMICADE alımını takiben sersemlik görülebilir (bkz. bölüm 4.8). Böyle durumlarda araç ve makina kullanılmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik araştırmalarda en yaygın rapor edilen istenmeyen ilaç reaksiyonu, kontrol hastalarındaki %16.5'e kıyasla infliksimab ile tedavi edilen hastaların %25.3'ünde görülen üst solunum yolu enfeksiyonu olmuştur. REMICADE için rapor edilen TNF blokörleri kullanımıyla ilişkili en ciddi istenmeyen etkiler hepatit B virüsü reaktivasyonu, kronik kalp yetmezliği, ciddi enfeksiyonlar (sepsis, fırsatçı enfeksiyonlar ve tüberküloz dahil), serum hastalığı (gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları), hematolojik reaksiyonlar, sistemik lupus eritematozus/lupus benzeri sendrom, demiyelinizan bozukluklar, hepatobiliyer olaylar, lenfoma, Hepatosplenik T-hücreli lenfoma, intestinal veya perianal apse (Crohn hastalığında) ve ciddi infüzyon reaksiyonlarını içermiştir (bkz. bölüm 4.4).

Tablo 1'de klinik çalışmalarda_ayrıca pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilen ve bazıları ölümle sonuçlanmış olan advers reaksiyonlar listelenmektedir. Sistem organ sınıfları altında advers ilaç reaksiyonları, frekans başlıklarına göre şöyle gösterilmektedir: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın, (1/100 ile 1/10 arasında); yaygın olmayan (1/1,000 ile 1/100 arasında), seyrek (1/10,000 ile 1/1,000 arasında); çok seyrek ($< 1/10,000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubunda yer alan istenmeyen etkiler; ciddiyet derecesi en fazla olandan en az olana doğru sıralanmıştır.

TABLO 1

Klinik Çalışmalarda ve Pazarlama Sonrası Deneyimlerde İstenmeyen Etkiler

Enfeksiyonlar	
Çok Yaygın:	Viral enfeksiyon (örn. influenza, herpes virüs enfeksiyonu)
Yaygın:	Bakteriyel enfeksiyonlar (örn. sepsis, selülit, apse).
Yaygın olmayan:	Tüberküloz, fungal enfeksiyon (örn. kandidiyazis)
Seyrek:	Menenjit, fırsatçı enfeksiyonlar (örn. invazif fungal enfeksiyonlar [pnömositoz, histoplazmosis, aspergillozis, koksidiyomikosis, kriptokokkosis, blastomikosis], bakteriyel enfeksiyonlar [atipik mikobakteriyel, listeriositosis, salmonellosis] ve viral enfeksiyonlar [sitomegalovirüs]), parazitik enfeksiyonlar, hepatit B reaktivasyonu.

İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar	
Seyrek:	Lenfoma, non-Hodgkin lenfoma, Hodgkin hastalığı, lösemi-, melanoma.
Bilinmeyen:	Hepatosplenik T hücreli lenfoma (esasen Crohn hastalığı ve ülseratif koliti olan adolesanlarda ve genç yetişkinlerde), Merkel hücreli karsinom
Kan ve lenfatik sistem hastalıkları	
Yaygın:	Nötropeni, lökopeni, anemi, lenfadenopati.
Yaygın olmayan:	Trombositopeni, lenfopeni, lenfositoz
Seyrek:	Agranülositoz, trombotik trombositopenik purpura, pansitopeni, hemolitik anemi, idiyopatik trombositopenik purpura.
Bağışıklık sistem hastalıkları	
Yaygın:	Alerjik respiratuvar semptom.
Yaygın olmayan:	Anafilaktik reaksiyonlar, lupus-benzeri sendrom, serum hastalığı veya serum hastalığı benzeri reaksiyon.
Seyrek:	Anafilaktik şok, vaskülit, sarkoid-benzeri reaksiyon
Psikiyatrik hastalıklar	
Yaygın:	Depresyon, uykusuzluk.
Yaygın olmayan:	Amnezi, ajitasyon, konfüzyon, somnolans, sinirlilik
Seyrek:	Apati
Sinir sistemi hastalıkları	
Çok Yaygın:	Baş ağrısı
Yaygın:	Vertigo, baş dönmesi, hipoestezi, parestezi
Yaygın olmayan:	Nöbet, nöropati.
Seyrek:	Transvers miyelit, merkezi sinir sistemi demiyelinizan bozuklukları (multipl skleroz benzeri hastalık ve optik nörit), periferik demiyelinizan bozukluklar (örn. Guillain-Barré sendromu, kronik enflamatuvar demiyelinizan polinöropati ve multifokal motor nöropati).
Göz hastalıkları	
Yaygın:	Konjunktivit
Yaygın olmayan:	Keratit, periorbital ödem, arpacık
Seyrek:	Endoftalmit
Bilinmeyen:	İnfüzyon sırasında veya infüzyonu izleyen iki saat içerisinde ortaya çıkan, geçici görme kaybı
Kardiyak hastalıklar	
Yaygın:	Taşikardi, palpitasyon.
Yaygın olmayan:	Kalp yetmezliğinin yeni başlaması veya şiddetlenmesi, aritmi, senkop, bradikardi
Seyrek:	Siyanoz, perikardiyal efüzyon.

Bilinmeyen:	İnfüzyon sırasında veya infüzyonu izleyen iki saat içerisinde gelişen miyokard iskemisi/miyokard infarktüsü,
Vasküler hastalıklar	
Yaygın:	Hipotansiyon, hipertansiyon, ekimoz, sıcak basması, yüzde kızarma
Yaygın olmayan:	Periferik iskemi, tromboflebit, hematoma,
Seyrek:	Dolaşım yetmezliği, peteşi, vazospazm.
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
Çok Yaygın:	Üst solunum yolu enfeksiyonu, sinüzit
Yaygın:	Alt solunum yolu enfeksiyonu (örn. bronşit, pnömoni), dispne, nazal hemoraji
Yaygın olmayan:	Pulmoner ödem, bronkospazm, plörezi, plöral efüzyon
Seyrek:	İnterstisyel akciğer hastalığı (hızla ilerleyen hastalık, akciğer fibrosisi ve pnömoni dahil)
Gastrointestinal hastalıklar	
Çok yaygın:	Karın ağrısı, bulantı
Yaygın:	Gastrointestinal kanama, diyare, dispepsi, gastroözofajial reflü, kabızlık
Yaygın olmayan:	Bağırsak delinmesi, bağırsak stenozu, divertikülit, pankreatit, keilit
Hepato-bilier hastalıkları	
Yaygın :	Anormal hepatik fonksiyon, transaminaz yükselmesi
Yaygın olmayan:	Hepatit, hepatosellüler hasar, kolesistit,
Seyrek:	Otoimmün hepatit, sarılık
Bilinmeyen:	Karaciğer yetmezliği,
Deri ve deri altı doku bozuklukları	
Yaygın:	Püstüler psoriyazis (esasen avuç içi ve ayak tabanları) dahil yeni başlayan veya kötüleşen psoriyazis, ürtiker, kaşıntı, döküntü, hiperhidroz, deri kuruluğu, fungal dermatit, egzema, alopesi
Yaygın olmayan:	Büllöz erüpsiyon, onikomikosis, sebore, rozase, deri papillomu, hiperkeratoz, anormal deri pigmentasyonu
Seyrek:	Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson Sendromu, eritem multiforme, fönkuloz
Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Yaygın:	Artralji, miyalji, sırt ağrısı
Böbrek ve idrar hastalıkları	
Yaygın:	İdrar yolu enfeksiyonu
Yaygın olmayan:	Piyelonefrit
Üreme sistemi ve meme bozuklukları	

Yaygın olmayan:	Vajinit
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Çok yaygın:	İnfüzyona bağlı reaksiyon, ağrı
Yaygın:	Göğüs ağrısı, bitkinlik, ateş, enjeksiyon yerinde reaksiyon, titreme, ödem
Yaygın olmayan:	İyileşme bozukluğu
Seyrek:	Granülomatöz lezyon
Laboratuvar bulguları	
Yaygın olmayan:	Otoantikör pozitifliği,
Seyrek:	Anormal kompleman faktörü

İnfüzyona bağlı etkiler: Klinik çalışmalarda infüzyona bağlı etkiler; infüzyon sırasında veya infüzyondan sonraki 1 saat içinde meydana gelen herhangi bir istenmeyen etki olarak tanımlanmıştır.

Faz 3 klinik çalışmalarda, plasebo verilen hastalarda % 5 olmak üzere; infliksimab verilen tüm hastaların % 18'inde infüzyona bağlı reaksiyon meydana gelmiştir. Genel olarak, eşzamanlı immünomodülatörlerle birlikte infliksimab alan hastalara kıyasla, infliksimab monoterapisi uygulanan hastalarda daha yüksek oranda hasta infüzyonla ilgili bir reaksiyon yaşamıştır. Hastaların yaklaşık %3'ünde infüzyona bağlı reaksiyonlar nedeniyle tedaviye devam edilmemiş ve bütün hastalar, tıbbi tedavi ile ya da tedavisiz, iyileşmişlerdir. 6. haftaya kadar süren indüksiyon döneminde infüzyon reaksiyonu yaşayan, infliksimab ile tedavi edilen hastaların %27'si, 7. hafta ile 54. hafta arasındaki idame döneminde bir infüzyon reaksiyonu yaşamıştır. İndüksiyon döneminde infüzyon reaksiyonu yaşamayan hastaların %9'u idame döneminde bir infüzyon reaksiyonu yaşamıştır.

Romatoid artritli hastalarda yürütülen bir çalışmada (ASPIRE), ilk 3 infüzyon için infüzyonlar 2 saat boyunca uygulanmıştır. Ciddi infüzyon reaksiyonları yaşamayan hastalarda sonraki infüzyonların süresi en az 40 dakikaya düşürülmüştür. En az bir kez kısaltılmış infüzyon uygulanan infliksimab grubunda, ciddi infüzyon reaksiyonları hastaların %0.4'ünde, infüzyona bağlı reaksiyonlar ise hastaların %15'inde oluşmuştur.

Crohn hastalığı olan hastalarda yürütülen bir çalışmada (SONIC), infliksimab monoterapisi alan hastaların %17'sinde, AZA ile kombinasyon halinde infliksimab alan hastaların %5'inde ve AZA monoterapisi alan hastaların %6'sında infüzyonla ilgili reaksiyonlar ortaya çıkmıştır. İnfliksimab monoterapisi uygulanan bir hastada bir ciddi infüzyon reaksiyonu (<%1) ortaya çıkmıştır.

Pazarlama sonrası deneyimlerde, REMICADE uygulanması ile ilişkili olarak; laringeal/faringeal ödem ve ciddi bronkospazm gibi anafilaktik benzeri reaksiyonlar ve nöbet vakaları bildirilmiştir. Çok seyrek olarak; REMICADE infüzyonu sırasında veya infüzyonu izleyen iki saat içerisinde gelişen geçici görme kaybı ve miyokard iskemisi/infarktüsü bildirilmiştir. (bkz. bölüm 4.4).

REMICADE yeniden uygulamasından sonra infüzyon reaksiyonları: Hastalık alevlenmesinin ardından REMICADE indüksiyon rejimi (0., 2., 6. ve 14. haftalarda maksimum dört infüzyon) ile yeniden tedaviye karşı uzun süreli idame tedavisinin etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirmek için, orta ila şiddetli psöriyazisli hastalarla bir klinik çalışma tasarlanmıştır. Hastalara eşzamanlı immünoşüpresan tedavi uygulanmamıştır. İdame tedavisinde <%1'e karşı, yeniden tedavi kolundaki hastaların %4'ü ciddi bir infüzyon reaksiyonu yaşamıştır. Ciddi infüzyon reaksiyonlarının çoğu 2. haftadaki ikinci infüzyon sırasında ortaya çıkmıştır. Son idame dozu ile ilk yeniden indüksiyon dozu arasındaki aralık, 35-231 gün arasında değişmiştir. Semptomlar dispne, ürtiker, yüzde ödem ve hipotansiyonu içerir, ancak bunlarla sınırlı değildir. Tüm vakalarda REMICADE tedavisi kesilmiş ve/veya başka tedaviler uygulanmıştır; sonuçta belirti ve semptomlar tamamen düzelmiştir.

Gecikmiş aşırı duyarlılık: Reaksiyonlar nadirdir ve ilaçsız geçen 1 yıldan kısa aralardan sonra oluşmuştur. Psöriyazis çalışmalarında, tedavinin erken döneminde gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları görülmüştür ve ateş ve/veya döküntü ile birlikte miyalji ve/veya artralji, bazı hastalarda gözlenen kaşıntı, yüzde, elde ve dilde ödem, disfaji, ürtiker, boğaz ağrısı ve baş ağrısı gözlenmiştir.

İmmünojenite: İnfliksimumaba karşı antikör geliştiren hastalarda, antikör-negatif olan hastalara göre infüzyona bağlı reaksiyonların gelişme olasılığı daha fazlaydı (yaklaşık 2-3 kat). Birlikte immünoşüpresan ilaçların kullanımı ile infüzyona bağlı reaksiyon sıklığı azalmıştır.

Enfeksiyonlar: REMICADE alan hastalarda, tüberküloz, sepsis ve pnömoni dahil olmak üzere bakteriyel enfeksiyonlar, invazif fungal enfeksiyonlar, protozoal enfeksiyonlar ve diğer fırsatçı enfeksiyonlar gözlenmiştir. Bu enfeksiyonlardan bazıları fataldir. REMICADE tedavisi alan hastalarda görülen fırsatçı enfeksiyonlar; pnömositoz, histoplazmozis, sitomegalovirus enfeksiyonu, atipik mikobakteriyel enfeksiyonlar, listeriositoz ve aspergillozu içermekle birlikte bunlarla sınırlı değildir (bkz. bölüm 4.4).

Klinik çalışmalarda plaseboyla tedavi edilen hastaların %25'ine kıyasla, REMICADE verilen hastaların %36'sı enfeksiyonlar nedeniyle tedavi almıştır.

Romatoid artrit klinik çalışmalarında, pnömoni dahil olmak üzere ağır enfeksiyonların insidansı, özellikle 6 mg/kg ve üzeri dozlarda, infliksimumab ve metotreksat alan hastalarda yalnızca metotreksat alan hastalarla kıyaslandığında daha yüksekti (bkz. bölüm 4.4).

Pazarlama sonrası bildirilen spontan raporlarda en sık bildirilen ciddi advers etki enfeksiyon gelişmesidir. Bu vakalardan bazıları ölümlü sonuçlanmıştır. Bildirilen ölümlerin yaklaşık %50'si enfeksiyona bağlıdır. Bazıları fatal olmak üzere, miliyer tüberküloz ve ekstrapulmoner lokasyonlu tüberküloz dahil, tüberküloz vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar: REMICADE ile tedavi edilen hastalardaki klinik çalışmalarda yeni ya da tekrarlayan hasta malignite vakaları bildirilmiştir. REMICADE ile tedavi edilen hastalarda lenfoma insidansı, genel popülasyona göre beklenenden daha yüksektir. Genel popülasyonda lenfoma ile ilişkili olmayan malignite vakalarının gözlemlenen sıklığı beklenene göre benzerdir; ancak kontrol grubundaki hastalarda daha düşüktür. Orta - şiddetli KOAH olan, önceden veya halen sigara kullanan hastalarda yapılan

klirik çalışmada, 157 yetişkin hasta romatoid artrit ve Crohn hastalığı'nda kullanılan dozlara benzer dozlarda REMICADE ile tedavi edilmiştir. TNF blokör tedavisinin malignite gelişimindeki rolü bilinmemektedir.

Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY): REMICADE'in KKY incelenmesini konu alan bir Faz II alışmasında, REMICADE kullanan hastalarda, özellikle 10 mg/kg gibi (örneğin maksimum dozun iki katı) yüksek dozda kullananlarda kalp yetmezliğinin ilerlemesine bağlı daha yüksek mortalite insidansı gözlenmiştir. 38. haftada plasebo verilen 1 hastaya karşılık, REMICADE verilen 101 hastadan 9'u (2'si 5 mg/kg kullanan ve 7'si 10 mg/kg kullanan) ölmüştür. Önceden var olan kardiyovasküler hastalığı bulunmayan hastalar dahil yeni teşhis edilmiş kalp yetmezliği olan hastalarda seyrek pazarlama sonrası bildirimler bulunmaktadır. Bazı hastalar 50 yaşın altındadır.

Hepatobilyer Olaylar: Klinik alışmalarda REMICADE alan hastalarda ağır karaciğer hasarı progresyonu olmaksızın ALT ve AST düzeylerinde hafif veya şiddetli yükselmeler gözlenmiştir. Hem monoterapi hem de diğer immunosupresan ajanlarla kombine olarak REMICADE verilen hastalarda aminotransferaz düzeylerinde yükselme (AST'ye göre ALT daha sık) kontrollere göre daha yüksek oranda görölmüştür. Aminotransferaz anormalliklerinin çoğu geçicidir ama yine de az sayıda hastada uzun süreli yükselmeler görölmüştür. Genel olarak, ALT ve AST düzeylerinde yükselme görölen hastalar asemptomatiktir ve anormallikler, REMICADE tedavisine devam edilse de, tedaviye ara verilse de veya birlikte uygulanan tedavi değiştirilse de azalmış veya düzelmiştir.

Antinökleer antikörler (ANA)/Anti-ift-sarmallı DNA (dsDNA) antikörleri:

Klinik çalışmalarda, infliksimab alan hastaların başlangıçta ANA negatif olanlarının yaklaşık %50'sinde, plasebo-uygulanan hastaların ise yaklaşık %20'sinde pozitif ANA gelişmiştir. Placebo alan hastaların %0 oranına karşı infliksimab alan hastalarda anti-dsDNA antikörleri, %17 oranında sonradan saptanmıştır. Nadir olarak lupus ve lupus benzeri sendromlar bildirilmiştir.

Özel popölasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popölasyon

Jüvenil Romatoid Artrit hastaları (JRA):

REMICADE, metotreksat kullanımına rağmen aktif JRA'i olan yaş aralığı: 4-17 yaş 120 hasta üzerindeki bir araştırmada incelenmiştir. Hastalara metotreksat ile kombinasyon halinde, 3 dozluk indüksiyon rejiminde (sırasıyla 0, 2, ve 6. ya da 14, 16 ve 20. haftalar) ve bunu izleyerek her 8 haftada bir uygulanan idame tedavisinde 3 ya da 6 mg/kg infliksimab verilmiştir.

İnfüzyon reaksiyonları:

JRA hastalarında infüzyon reaksiyonları; 3 mg/kg ve 6 mg/kg kullanan hastaların , sırasıyla %35 ve %17.5 'ünde görölmüştür. Ciddi infüzyon reaksiyonu görölen hasta sayısı 3mg/kg ile 6 mg/kg grubunda sırasıyla 4 hasta (ikisi ciddi olmak üzere 3 hastada olası bir anaflaktik reaksiyon dahil)ve 2 hasta (biri olası anaflaktik reaksiyon) olarak bildirilmiştir.(bkz. bölüm 4.4).

İmmünojenite:

İnfliksımaba karşı antikolar, 3 mg/kg ve 6 mg/kg verilen hastaların sırasıyla %38 ve %12'sinde gelişmiş, antikor titreleri ise 3 mg/kg grubunda diğer gruba kıyasla dikkat çekecek ölçüde daha yüksek olmuştur.

Enfeksiyonlar:

Enfeksiyon görülen hasta oranı uygulama dozu ve süresine göre ise şöyle bildirilmiştir: 3 mg/kg (52 hafta süreyle) %68, 6 mg/kg (38 hafta süreyle) %65 ve plasebo (14 hafta süreyle) %47 (bkz. bölüm 4.4).

Crohn hastalığı olan pediyatrik hastalar:

REACH çalışmasında pediyatrik Crohn hastalığı olan deneklerde, erişkin Crohn hastalığı olan deneklerdekinden daha sık olmak üzere, aşağıdaki advers etkiler bildirilmiştir (bkz bölüm 5.1): anemi, dışkıda kan, lökopeni, deride kızarıklık, viral enfeksiyon, nötropeni, kemik kırılması, bakteri enfeksiyonu ve solunum yollarında alerjik reaksiyon

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

REACH çalışmasında randomize edilen hastaların %17.5'inde en az 1 tane infüzyon reaksiyonu gözlenmiş ancak ciddi reaksiyon bildirilmemiştir. İki denekte ise ciddi olmayan anafilaktik reaksiyon gelişmiştir.

İmmünojenite:

3 Pediyatrik (%3) hastada, infliksımaba karşı gelişen antikolar saptanmıştır.

Enfeksiyonlar

REACH çalışması sırasında, infliksımab koluna randomize olan kullanılmaya üzere randomize edilen hastaların %56'sında enfeksiyonlar bildirilmiştir. İnfüzyon aralığı 8 hafta veya 12 hafta olan kollar karşılaştırıldığında, 8 haftada bir uygulanan hastalarda:

- enfeksiyonlar, daha sık bildirilmiştir (%38'e karşılık %74);
- ciddi enfeksiyon bildirilen hasta sayısı 3'dür, (12 haftada bir idame tedavisi uygulanan grupta ise 4'dür) olmuştur.

En sık bildirilen enfeksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonu ve farenjit, en sık bildirilen ciddi enfeksiyon apsedir. 1'i ciddi 3 pnömoni ve her ikisi de ciddi olmayan 2 herpes zoster vakası bildirilmiştir.

Ülseratif koliti olan pediyatrik hastalar:

Pediyatrik ve erişkin ülseratif kolit (ACT 1 ve ACT 2) çalışmalarında istenmeyen ve ciddi istenmeyen olaylar görülen hastaların toplam oranları birbirine yakındı. Bu üç çalışmada en yaygın ciddi istenmeyen olay ülseratif kolitin kötüleşmesiydi. En yaygın istenmeyen olay pediyatrik çalışmada (C0168T72), ülseratif kolitin kötüleşmesi (insidansı 12 haftada bir uygulama kolunda 8 haftada bir koluna kıyasla daha yüksek), yetişkin ülseratif kolit çalışmalarında ise baş ağrısıydı.

Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar C0168T72 çalışmasında hastaların %51.7'inde bildirildi, bu oran pediyatrik Crohn hastalığı çalışmasındakiyle benzer (REACH), ancak yetişkin ülseratif kolit çalışmalarındaki (ACT 1 ve ACT 2) daha yüksekti. Hastaların %37'i oral veya parenteral

antimikrobiyal tedaviye ihtiyaç duydu. Pediatrik Crohn çalışmasının (REACH) aksine, pediatrik ülseratif kolit (C0168T72) çalışmasında infüzyon aralığı (8-12 hafta) ile enfeksiyon gelişme oranı arasında bir ilişki gözlenmedi. Aynı çalışmada ciddi enfeksiyonlar 8 ve 12 haftada bir idame tedavisi alan grupta sırasıyla %14 ve %13 olarak bildirildi. En sık olarak solunum sistemi enfeksiyonları (üst solunum yolu enfeksiyonu ve farenjit) bildirildi. Bir tedavi grubunda ortaya çıkan ve antimikrobiyal tedavi gerektiren enfeksiyonlar farenjit, idrar yolu enfeksiyonu ve bronşitti.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

Tedavi edilen hastaların toplam %13'ünde en az bir infüzyonla ilişkili infüzyon reaksiyonu bildirildi; 8 veya 12 haftada bir idame tedavisi alan grupta bu oran sırasıyla %18 ve %13 idi. Ciddi infüzyon reaksiyonları bildirilmedi. Tüm infüzyon reaksiyonları hafif veya orta şiddetteydi.

İmmünojenite:

İnfliksimaba karşı antikorlar 54. haftanın sonuna kadar %8 hastada saptandı.

Bu çalışmada 12 – 17 yaş grubunda yer alan hasta sayısı 6-11 yaş grubuna göre %25 daha fazlaydı. Her bir alt grupta yer alan hastaların sayısı herhangi bir kesin yargıya ulaşmak için çok az olmakla birlikte, küçük yaş grubunda ciddi istenmeyen olaylar yaşayan ve istenmeyen olaylar nedeniyle çalışmadan ayrılan hastaların oranları daha büyük yaş grubuna kıyasla daha yüksekti. Enfeksiyonları olan hastaların oranı da küçük yaş grubunda daha yüksekti ancak ciddi enfeksiyonların oranları iki yaş grubunda benzerdi. İstenmeyen olaylar ve infüzyon reaksiyonlarının toplam oranları iki yaş gruplarında benzerdi.

Hepatosplenik T-hücreli lenfomalar, geçici karaciğer enzim anormallikleri, lupus-benzeri sendromlar ve pozitif otoantikorlar pazarlama sonrası dönemde pediatrik popülasyonda bildirilmiş olan ciddi advers olaylardandır (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8).

Geriyatrik popülasyon

Yaşlı hastalar (≥65 yaş)

Romatoid artrit klinik çalışmalarında, 65 yaş altındaki hastalara (%4.6) kıyasla, infliksimab artı metotreksat ile tedavi edilen 65 yaş ve üzeri hastalarda ciddi enfeksiyon insidansı daha yüksektir (%11.3). Tek başına metotreksat ile tedavi edilen hastalarda, ciddi enfeksiyon insidansı 65 yaş altı hastalarda %2.7'ye kıyasla, 65 yaş ve üzeri hastalarda %5.2'dir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı vakası bildirilmemiştir. Direkt toksik etkiler görülmeksizin, tek doz halinde 20 mg/kg'a kadar ilaç uygulanmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Tümör nekrozis faktör alfa inhibitörleri
ATC kodu: L04AB02

İnfliksımab, tümör nekroz faktör alfa'nın (TNF α) hem çözünebilen, hem de transmembranöz formlarına yüksek afinite ile bağlanan, ama lenfotoksin α 'ya (TNF β) bağlanmayan kimerik bir insan-mürin monoklonal antikorudur. Çok sayıda *in-vitro* incelemede infliksımabın TNF- α 'nın fonksiyonel aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. İnfliksımab, yapısal insan TNF α ekspresyonu sonucunda poliartrit gelişen transgenik farelerde hastalığı engeller; hastalığın ortaya çıkmasından sonra uygulandığında, erozyonlu eklemlerin iyileşmesini sağlar. *In vivo* olarak infliksımab, insan TNF α 'sı ile stabil kompleksler oluşturur; bu süreç TNF α 'da biyoaktivite kaybıyla paralel gider.

Romatoid artritli hastaların eklemlerinde TNF α konsantrasyonlarının yükseldiği ve bunun hastalık aktivitesindeki artış ile korele olduğu bulunmuştur. Romatoid artritte infliksımab ile tedavi, inflamatuvar hücrelerin eklemdaki inflamasyonlu bölgelere infiltrasyonunu azaltmasının yanısıra hücreyel adezyon, kimyasal çekim ve doku degradasyonu olaylarında aracılık eden moleküllerin ekspresyonunu da azaltmıştır. İnfliksımab tedavisinden sonra, hastalardaki serum interlökin 6 (IL-6) ve C reaktif protein (CRP) düzeylerinde bazal döneme göre düşüş ve hemoglobın düzeyleri düşük olan romatoid artrit hastalarının hemoglobın düzeylerinde bazal döneme göre artış görülmüştür. Ayrıca periferik kandaki lenfositlerde, tedavi edilmemiş hastaların hücrelerine kıyasla gerek sayı anlamında gerekse *in vitro* mitojenik stimülasyona karşı proliferatif yanıt olarak belirgin düşüşler görülmemiştir. Psöriyazis hastalarında, infliksımab tedavisi epidermal inflamasyonda azalma ve psöriyatik plaklarda keratinosit farklılaşmasının normale dönmesi ile sonuçlanmıştır. Psöriyatik artritte, REMICADE ile kısa süreli tedavi, sinoviyum ve psöriyatik derideki T-hücre sayısı ve kan damarlarını azaltmıştır.

İnfliksımab uygulamasından önce ve 4 hafta sonrasında alınan kolon biyopsilerinin histolojik incelemesi, saptanabilir TNF α düzeylerinde önemli miktarda azalmalar olduğunu göstermiştir. Crohn hastalığı olan kişilerin infliksımab ile tedavisi, sıklıkla yüksek bulunan serum inflamatuvar belirteci CRP düzeylerinde önemli oranda azalma ile de ilişkili bulunmuştur. İnfliksımab ile tedavi edilen hastalarda total periferik lökosit sayısı minimal düzeyde etkilenmiş olmakla birlikte lenfositler, monositler ve nötrofillerdeki değişiklikler, normal sınırlara doğru bir kaymayı yansıtmaktadır. İnfliksımab ile tedavi edilen hastaların periferik kanındaki mononükleer hücreler, tedavi görmeyen hastalarınkine kıyasla, uyarılara karşı verdiği proliferatif yanıt azalmamış, uyarılmış periferik kan mononükleer hücrelerinin sitokin üretimlerinde, infliksımab tedavisinden sonra önemli değişiklik görülmemiştir. İntestinal mukoza biyopsisi ile elde edilen lamina propria mononükleer hücrelerinin incelenmesiyle, infliksımab tedavisinin TNF α ve interferon γ ekspresyonu yapabilen hücrelerin sayısında azalmaya yol açtığı görülmüştür. Yapılan ilave histolojik çalışmalar infliksımabın, inflamatuvar hücrelerin ince barsakların tutulan bölgelerine infiltrasyonunu ve bu bölgelerdeki inflamasyon belirteçlerinin varlığını azalttığını göstermiştir. Bağırsak mukozasının endoskopi ile incelendiği çalışmalar infliksımabla tedavi edilen hastalarda mukozal iyileşme olduğunu göstermiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

1, 3, 5, 10 ve 20 mg/kg'lık tek doz infliksımab infüzyonları ile maksimum serum konsantrasyonu (C_{maks}) ve konsantrasyon-zaman eğri altında kalan alanında (EAA), dozla orantılı artışlar elde edilmiştir.

Dağılım:

Kararlı durumdaki dağılım hacmi (medyan V_d , 3 ilâ 4.1 L), uygulanan doza bağlı değildir ve infliksimabın esas olarak vasküler kompartman içinde dağıldığını göstermektedir. Farmakokinetik parametrelerde zamana bağlı herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir.

3, 5 ya da 10 mg/kg'lık tek dozlarda C_{maks} için medyan farmakokinetik değerler sırasıyla 77, 118 ve 277 mikrogram/ml dir. Bu dozlardaki medyan terminal yarılanma ömrü 8 ile 9.5 gün arasında değişmektedir. Crohn hastalığı için önerilen 5 mg/kg'lık tek dozda ve sekiz haftada bir 3 mg/kg ya da 10 mg/kg şeklindeki romatoid artrit idame dozlarında, hastaların büyük kısmında infliksimab, en az 8 hafta süre ile serumda belirlenebilir düzeylerde kalmaktadır.

Infliksimabın tekrarlayan uygulamaları sırasında (fistülizan Crohn hastalığında 0, 2 ve 6. haftalarda 5 mg/kg; romatoid artritte 4 ya da 8 haftalık aralarla 3 ya da 10 mg/kg) ikinci dozdan sonra serum infliksimab seviyesinde hafif bir yükselme olmuş; fakat diğer uygulamalarda klinik olarak belirgin bir yükselme gözlenmemiştir. Fistülizan Crohn hastalığı olanların büyük çoğunluğunda infliksimab, serumda 12 hafta boyunca (sınırlar 4-28 hafta) belirlenebilir düzeydedir.

Biyotransformasyon:

Yeterli veri yoktur.

Eliminasyon:

İnfliksimabın eliminasyon yolları belirlenmemiş; idrarda değişmeden atılan infliksimaba rastlanmamıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon

Yaşlı hastalarda infliksimabın farmakokinetiği incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Crohn hastalığı veya ülseratif koliti olan pediyatrik (6-17 yaş arası) ve yetişkin hastalarda infliksimabın farmakokinetik özellikleri (pik ve çukur konsantrasyonları ve terminal yarılanma-ömrü dahil) 5 mg/kg infliksimab uygulanmasından sonra benzer bulunmuştur.

Popülasyon farmakokinetik analizi, 8 haftada bir 5 mg/kg Remicade uygulandıktan sonra, 6-17 yaş arası pediyatrik hastalarda infliksimaba kararlı durumda medyan maruz kalımın (kararlı durumda konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan, EAA_{KD}) yetişkinlerde kararlı durumda medyan maruz kalımdan yaklaşık % 25 daha düşük olduğunu göstermiştir. İki yaşından büyük ancak 6 yaşından küçük pediyatrik hastalarda medyan EAA_{KD} 'nın yetişkinlere kıyasla yaklaşık %50 daha düşük olacağı öngörülmüştür.

Böbrek/karaciğer yetmezliği

Böbrek veya karaciğer bozukluğu olanlarda infliksimabın farmakokinetiği incelenmemiştir.

Romatoid artritli hastalarda, dağılım hacminin ve klerensin, yaşa ve ağırlığa bağlı olarak değişmediği gözlenmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

İnfliksimab, insan ve şempanzeler dışındaki diğer türlerden elde edilen TNF α ile çapraz reaksiyona girmez. Bu nedenle infliksimab ile ilgili konvansiyonel prelinik veriler sınırlıdır. Fareye ait TNF α 'nın fonksiyonel aktivitesini selektif olarak inhibe eden bir analog antikorun kullanıldığı, farelerde yapılan bir gelişimsel toksisite çalışmasında; doğumla ilgili toksisite, embriyotoksisite veya teratojenite belirtisine rastlanmamıştır. Fertilitite ve genel reproduktif fonksiyon çalışmasında, aynı analog antikorun uygulanması ile hamile fare sayısında azalma gözlenmiştir. Bu bulgunun erkekler ve / veya dişiler üzerine olan etkiden kaynaklanıp kaynaklanmadığı bilinmemektedir. Farelerde yapılan 6 aylık doz toksisite çalışmasında, fare TNF α 'sına karşı aynı analog antikorun kullanılması ile, tedavi edilen bazı farelerin lens kapsüllerinde kristal çökmesi gözlenmiştir. Bu bulgunun insanlar için önemi bilinmemektedir. Ek olarak, klinik veya pazarlama sonrası raporlarda, lens anormalliklerine bağlı (kristal çökmesi dahil) herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.

İnfliksimabın karsinojenik potansiyeli olup olmadığı uzun dönem çalışmalarla değerlendirilmemiştir.

TNF α 'sı olmayan fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, tümör oluşumunu başlattığı ve /veya ilerlettiği bilinen maddeler ile karşılaştırıldığında, tümör artışı olmadığı gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER:

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

- Sakkaroz
- Polisorbitat 80
- Sodyum fosfat monobazik monohidrat
- Sodyum fosfat dibazik dihidrat
- Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

REMICADE'in başka ajanlar ile birlikte verilmesini değerlendiren fiziksel biyokimyasal geçimlilik çalışmaları yapılmamıştır. REMICADE'in aynı intravenöz yoldan başka ajanlarla birlikte infüzyon yoluyla verilmesi önerilmez.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2 °C ile 8 °C arasında buzdolabında saklayınız. Son kullanma tarihinden sonra kullanmayınız. Aseptik koşullarda hazırlanan ve 2 °C ile 8 °C arasında saklanan infüzyon çözeltisi 24 saat içinde kullanılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

20 ml tip 1 cam flakon, plastik tıpa, alüminyum halka ve plastik kapak.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

AŞAĞIDAKİ BİLGİLER BU İLACI UYGULAYACAK SAĞLIK PERSONELİ İÇİNDİR.

Hazırlama ve Kullanım - hazırlama, sulandırma ve uygulama talimatları

1. Gereken doz ve REMICADE flakonu sayısını hesaplayın. Her REMICADE flakonu 100 mg infliksimab içermektedir. Buna göre gerekli olan hazırlanmış çözelti hacmini hesaplayın.

2. Her REMICADE flakonu 10 ml injeksiyonluk su ile ve 21 gauge (0.8 mm) ya da daha küçük bir iğne kullanılarak hazırlanır.

Flakonun üzerindeki geçme kapak çıkarılır ve tıpanın üstü %70’lik alkollü pamuk ile silinir. Enjektörün iğnesi lastik tıpanın ortasından geçirilerek flakon içine daldırılır. Enjektörün suyun akım yönü, cam şişenin duvarına doğru olmalıdır. İçinde vakum bulunmayan flakon kullanılmamalıdır. Flakon yavaşça döndürülerek liyofilize tozun çözünmesi sağlanır. Uzun süreli ya da şiddetli karıştırma işleminden kaçınılmalıdır.

FLAKONLAR ÇALKALANMAMALIDIR. Hazırlanan çözeltinin köpüklenmesi olağandışı değildir. Çözelti 5 dakika süreyle dinlenmeye bırakılır. Çözelti renksiz ya da açık sarı ve berrak olmalıdır. Infliksimab bir protein olduğu için çözeltinin içinde çok ince birkaç şeffaf partikül gelişebilir. Opak partiküller ya da başka yabancı partiküller veya renk değişikliği var ise kullanmayınız.

3. Hazırlanan REMICADE çözeltisinin total hacmi, 9 mg/ml (%0.9) infüzyonluk sodyum klorür çözeltisi kullanılarak 250 ml’ye seyreltilir. Bunun için 250 ml’lik 9 mg/ml (%0.9) infüzyonluk sodyum klorür çözeltisi şişe ya da torbasının içinden, hazırlanan REMICADE çözeltisinin hacmi kadar sıvı çekilir. Hazırlanan çözelti 250 ml’lik infüzyon torbasına ya da şişesine yavaşça eklenir ve yine yavaş hareketlerle karıştırılır.

4. İnfüzyon çözeltisi spesifik endikasyonlar için tavsiye edilen infüzyon zamanından az olmayan bir süre içinde infüze edilir; kendi içinde steril, non-pirojenik ve düşük protein bağlayıcı özellikte (delik çapı 1.2 mikrometre ya da daha az) bir infüzyon seti kullanılmalıdır. Koruyucu madde bulunmaması nedeniyle, infüzyon çözeltisinin uygulamasına mümkün olduğunca çabuk ve hazırlanma ve dilüsyondan sonra 3 saat içinde başlanmalıdır. İnfüzyon çözeltisinin hazırlanması ve seyreltilmesi tamamen aseptik koşullarda yapılmışsa, REMICADE infüzyon çözeltisi 2 °C ile 8 °C arasında saklamak koşulu ile 24 saat içinde kullanılmalıdır. İnfüzyon çözeltisinin artan kısmı yeniden kullanılmak üzere saklanmamalıdır.

5. REMICADE’in diğer ajanlar ile birlikte uygulanmasının araştırıldığı fiziksel ve biyokimyasal geçimlilik çalışmaları yapılmamıştır. REMICADE’i aynı intravenöz yoldan, başka ajanlar ile aynı anda infüze etmeyiniz.

6. Parenteral ilaçlar, uygulama öncesinde yabancı maddeler ya da renk bozulması yönünden görsel olarak kontrol edilmelidir. Gözle görülebilir opak partiküller, renk değişimi ya da yabancı partiküllerin bulunması durumunda kullanmayınız.

7. Kullanılmamış herhangi bir ürün ya da atık madde yerel yönetmeliklere uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.

Büyükdere Cad. Astoria Kuleleri

No:127 B Blok Kat:8

Esentepe 34394 İSTANBUL

Tel: (0212) 336 10 00

Fax: (0212) 215 27 33

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

112 / 35

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.04.2002

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ