

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AVSOLA® 100 mg infüzyonluk çözelti hazırlamada kullanılacak konsantre için toz
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 100 mg infliximab

Infliximab, Çin hamster yumurtalık hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmiş kimerik bir insan-fare kaynaklı İgG1 monoklonal antikorudur.

AVSOLA® bir biyobenzerdir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum fosfat monobazik monohidrat	2,2 mg
Sodyum fosfat dibazik susuz	4,9 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Konsantre i.v. İnfüzyon Çözeltisi Hazırlamak için Liyofilize Toz İçeren Flakon
Beyaz ila açık sarı, liyofilize toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Romatoid artrit

AVSOLA®, 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

AVSOLA®;

- Kortikosteroid ve/veya immünosupresif 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, immünosupresif ilaçlar) yanıt alınamayan, fistül gelişimi olan aktif Crohn hastalarının tedavisinde endikedir.

Pediyatrik Crohn hastalığı

6-17 yaş grubunda yer alan çocuklar ve adolesanlarda 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

AVSOLA[®], 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

AVSOLA[®] 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

AVSOLA[®];

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

Psöriyatik artrit

AVSOLA[®];

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

AVSOLA[®]

- metotreksat ile kombine şekilde,
- veya metotreksat intoleransı olan veya metotreksatın kontrendike olduğu hastalarda tek başına uygulanmalıdır.

AVSOLA[®]'nın 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

AVSOLA[®]:

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

AVSOLA® tedavisi, romatoid artrit, ankilozan spondilit, inflamatuvar barsak hastalığı, Psöriyazis, Psöriyatik artrit tanı ve tedavisinde uzmanlaşmış, uzman doktorlar tarafından başlatılmalı ve kontrol edilmelidir. AVSOLA® intravenöz yoldan uygulanmalıdır. AVSOLA® infüzyonları, infüzyonla ilişkili herhangi bir sorunu saptayabilecek şekilde eğitim görmüş, uzman doktorlar tarafından uygulanmalıdır. AVSOLA® ile tedavi edilen hastalara Hasta Bilgilendirme Talimatı verilmelidir.

AVSOLA® 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.

AVSOLA®, güvenlik ve etkililik verilerinin yetersiz olması nedeniyle, daha başka herhangi bir pediatrik endikasyonda önerilmemektedir.

AVSOLA® 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. AVSOLA® metotreksat ile kombinasyon halinde verilmelidir.

AVSOLA®'nın mevcut onaylı 12 haftalık tedavi dozuna yeterli yanıt vermeyen veya yanıtta düşüş yaşayan romatoid artritli (RA) hastalarda her 8 haftada bir olmak üzere kademeli olarak 1,5 mg/kg dozlarında artırılarak maksimum 7,5 mg/kg dozunda veya her 4 haftada bir 3 mg/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, infliximab tedavisine devam edilmemelidir. Eldeki veriler, başlangıç infüzyonundan sonra 6 hafta içinde cevap vermeyen hastalara tekrar infliximab 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 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.

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 infliximab tedavisine devam edilmemelidir.

Cevap gelişen hastalarda devam edilecek tedavi stratejileri şunlardır:

- İdame: Her 8 haftada bir 5 mg/kg'lık ek infüzyonlar ya da
- Tedavinin tekrarlanması: Her 8 haftada bir 5 mg/kg'lık infüzyon sonrasında belirti ve semptomların tekrarlanması 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 tekrarlanması 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 tekrarlanması durumunda, AVSOLA® son infüzyonu izleyen 16 hafta içinde, tekrar uygulanabilir. Klinik çalışmalarda gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları seyrek ve 1 yıldan daha az infliximabsız geçen dönemlerden sonra gözlenmiştir. İnfliximab kullanılmayan 16 haftadan daha fazla infliximabsız intervallerden sonra infliximab 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) infliximab 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) infliximab tedavisine devam edilmemelidir.

Psöriyazis'te tedavinin tekrarlanması

Psöriyazis tedavisinin 20 hafta aradan sonra tek bir infliximab 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

AVSOLA® tek doz olarak yeniden başlatılmalı ve yukarıda açıklanan idame dozu önerileriyle devam edilmelidir.

Uygulama şekli:

AVSOLA® 2 saatlik bir süre içinde intravenöz yoldan uygulanmalıdır. AVSOLA® 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. Infüzyona bağlı reaksiyon riskini azaltmak için hastalara AVSOLA®'dan 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 AVSOLA® 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 infliximab 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 infliximab 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.

Infliximab, 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 infliximab tedavisine devam edilmesini desteklememektedir (bkz. Bölüm 5.1).

İnfliximab, ülseratif koliti olan 6 yaşın altındaki hastalarda incelenmemiştir.

Psöriyazis

İnfliximabın psöriyaz endikasyonunda 18 yaşından küçük çocuklar ve adolesanlardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Herhangi bir veri yoktur.

Jüvenil idiyopatik artrit, psöriyatik artrit ve ankilozan spondilit

İnfliximabın 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

İnfliximabın 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 infliximab 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 olanlardakinden daha yüksektir. Bazılarının sonucu ölümcüldür. Yaşlılar tedavi edilirken enfeksiyon riski için dikkatli olunmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- İnfliximaba (bkz. Bölüm 4.8), ilacın bileşenlerinden herhangi birine ya da fare 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 derecede ya da ciddi kalp yetmezliği olan hastalar (New York Kalp Birliği - NYHA- sınıf III/IV) (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diğer tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi AVSOLA® için de potansiyel immunojenesite riski söz konusudur.

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

İnfüzyon reaksiyonları ve hipersensitivite

İnfliximab, 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 reaksiyonları meydana gelirse, infüzyon hemen kesilmelidir. Adrenalin, antihistaminikler, kortikosteroidler ve yapay

solunum cihazı gibi acil durum ekipmanları hazır bulundurulmalıdır. Hafif ve geçici etkileri önlemek için hastalar önceden antihistaminik, hidrokortizon ve/veya parasetamol gibi ilaçlarla tedavi edilebilir.

İnfliximaba karşı antikorlar gelişebilir ve bu durum infüzyon reaksiyonlarının sıklığında artışla ilişkilendirilmiştir. İnfüzyon reaksiyonlarının küçük bir oranını ciddi alerjik reaksiyonlar oluşturmuştur. İnfliximaba karşı antikor gelişmesi ile yanıt süresinin azalması arasında bir ilişki de gözlenmiştir. İmmünomodülatörlerin eş zamanlı uygulaması, infliximaba karşı antikorların gelişme insidansının düşmesiyle ve infüzyon reaksiyonları sıklığında bir azalmayla ilişkilendirilmiştir. Eş zamanlı immünomodülatör tedavinin etkisi, idame tedavisi verilen hastalara kıyasla epizodik olarak tedavi edilen hastalarda daha yoğun olmuştur. AVSOLA® tedavisi öncesinde veya sırasında immünoşüpresanları bırakan hastalarda bu antikorların gelişme riski daha yüksektir. İnfliximaba karşı antikorlar serum numunelerinde her zaman saptanamayabilir. Ciddi reaksiyonlar meydana gelirse, semptomatik tedavi verilmeli ve başka AVSOLA® infüzyonu uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Klinik çalışmalarda gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları rapor edilmiştir. Eldeki veriler infliximab kullanılmayan sürenin uzamasıyla gecikmiş aşırı duyarlılık riskinin de arttığını ortaya koymaktadır. Hastalara herhangi bir gecikmiş advers reaksiyon yaşamaları durumunda hemen tıbbi tavsiye almaları söylenmelidir (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 α 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

AVSOLA® tedavisi öncesinde, sırasında ve sonrasında hastalar tüberküloz da dahil olmak üzere enfeksiyonlar açısından yakından izlenmelidir. İnfliximabın eliminasyonu altı aya kadar uzayabildiği için, hastaların bu dönemde yakından izlenmeleri önem taşımaktadır. Hastada şiddetli bir enfeksiyon ya da sepsis gelişmesi durumunda AVSOLA® tedavisine son verilmelidir.

Eş zamanlı immünoşüpresif ilaç kullanan hastalar dahil olmak üzere kronik enfeksiyonu veya tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan hastalarda AVSOLA® kullanımı düşünülüyorsa dikkatli olunmalıdır. Hastalara enfeksiyon açısından potansiyel risk faktörleri hakkında bilgi verilmeli ve bunlara maruz kalmaktan kaçınmaları söylenmelidir.

Tümör nekroz faktör alfa (TNF α), inflamasyona aracılık eder ve hücrel immün yanıtları düzenler. Deneysel veriler TNF α 'nın hücre içi enfeksiyonları gidermede gerekli olduğunu göstermektedir. Klinik deneyim infliximab ile tedavi edilen bazı hastalarda enfeksiyonlara karşı vücut direncinin azaldığını göstermektedir.

TNF α 'nın baskılanmasının ateş gibi enfeksiyon semptomlarını maskeleyebildiğini bilmek önemlidir. Tanı ve tedavide gecikmeleri en az düzeye indirmek için, ciddi enfeksiyonların atipik klinik bulgularının ve seyrek ve sıra dışı enfeksiyonların tipik klinik bulgularının erken tanısı kritik önem taşımaktadır.

TNF blokerleri kullanan hastalar ciddi enfeksiyonlara karşı daha duyarlıdır.

İnfliximab ile tedavi edilen hastalarda, tüberküloz, sepsis ve pnömونيyi içeren 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, kandidiyazis, listeriyozis ve aspergillozis yer almıştır.

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

Tüberküloz

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

AVSOLA® ile tedaviye başlanmadan önce hastalar hem aktif hem de inaktif (latent) tüberküloz açısından değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme, kişisel tüberküloz hikayesi veya daha önce tüberkülozla olası temas ve devam eden ve/veya daha önce uygulanmış immünosupresif tedavi gibi ayrıntılı bir medikal hikayeyi içermelidir. Tüm hastalarda tüberkülin deri testi, göğüs röntgeni gibi uygun görüntüleme testleri yapılmalıdır (yerel tavsiyeler geçerli olabilir). Bu testlerin sonuçları kaydedilmelidir. Doktorlar özellikle şiddetli derecede hasta ya da bağışıklığı bozulmuş hastalarda tüberkülin deri testinin yalancı negatif sonuçlar verme riskini akılda tutmalıdır.

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

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

İnaktif (latent) tüberküloz tanısı konulursa, AVSOLA® 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, AVSOLA® tedavisine başlanmadan önce anti-tüberküloz tedavi düşünülmelidir.

Anti-tüberküloz tedavi kullanımı, latent ve aktif tüberküloz anamnezi veren ve yeterli bir tedavi kürünün uygulandığı doğrulanamayan hastalarda da AVSOLA® tedavisine başlanmadan önce düşünülmelidir.

Latent tüberküloz tedavisi sırasında ve sonrasında infliximab ile tedavi edilen hastalarda bazı aktif tüberküloz vakaları bildirilmiştir.

Tüm hastalar AVSOLA® tedavisi sırasında ya da sonrasında tüberküloz belirti/semptomlarının ortaya çıkması halinde (inatçı öksürük, tükenmişlik/kilo kaybı, düşük

derecede ateş gibi) doktora başvurmaları konusunda bilgilendirilmelidir.

İnvazif fungal enfeksiyonlar

AVSOLA® ile tedavi edilen hastalarda ciddi bir sistemik hastalık gelişirse aspergillozis, kandidiyazis, pnömosistozis, histoplazmozis, koksidiodomikozis veya blastomikozis gibi invazif bir fungal enfeksiyondan şüphelenilmeli 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 antikör testleri negatif olabilir. Tanı tetkikleri yürütülürken, hem şiddetli fungal enfeksiyon riski hem de antifungal tedavinin riskleri hesaba katılarak uygun bir ampirik antifungal tedavi düşünülmelidir.

Histoplazmozis, koksidiodomikozis veya blastomikozis gibi invazif fungal enfeksiyonların endemik olduğu bölgelerde yaşamış veya bu bölgelere seyahat etmiş hastalara AVSOLA® tedavisini başlatmadan önce AVSOLA® 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 AVSOLA® tedavisine başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Hepatit B (HBV) Reaktivasyonu

Hepatit B virüsünün kronik taşıyıcısı olan ve infliximab dahil TNF-antagonistlerini kullanan hastalarda hepatit B reaktivasyonu bildirilmiştir. Bazı ölümle sonuçlanan vakalara rastlanmıştır.

AVSOLA® tedavisine başlanmadan önce hastalara HBV enfeksiyonu için test yapılmalıdır. HBV enfeksiyonu için yapılan testi pozitif sonuç veren hastalara, hepatit B tedavisinde uzmanlaşmış bir hekime danışılması tavsiye edilir. AVSOLA® tedavisine ihtiyaç duyan 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 uygulanmasına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. HBV reaktivasyonu gerçekleşen hastalarda AVSOLA® tedavisi durdurulmalı ve uygun destek tedavisiyle birlikte etkili anti-viral tedaviye başlanmalıdır.

Hepatobiliyer Olaylar

İnfliximab ile pazarlama sonrası deneyimlerde, sarılık ve bazıları otoimmün hepatit özellikleri taşıyan enfeksiyöz olmayan hepatit vakaları gözlenmiştir. Karaciğer transplantasyonu veya ölümle sonuçlanan izole karaciğer yetmezliği vakaları görülmüştür. Karaciğer disfonksiyon semptomları veya bulguları olan hastalar, karaciğer hasarına dair bulgular açısından değerlendirilmelidir. Sarılık ve/veya ALT düzeylerinde yükselme (normal üst sınırın ≥ 5 katı) gelişirse, AVSOLA® tedavisine son verilmeli ve anormallik dikkatle araştırılmalıdır.

TNF α inhibitörü ve anakinranın birlikte kullanılması

Anakinranın başka bir TNF α bloker ajan olan etanersept ile birlikte uygulandığı klinik çalışmalarda, ciddi enfeksiyonlar ve nötropeni görülmüş olup, etanerseptin tek başına sağladığı yarardan daha fazla bir klinik yarar sağlanmamıştır. Etanersept ve anakinra tedavisi ile kombine kullanımda görülen istenmeyen olayların özellikleri nedeniyle, benzer toksisiteler

anakinra ve diğ er TNF α bloker ajanların kombinasyonu ile de ortaya çıkabilir. Bu nedenle AVSOLA[®] ve anakinra kombinasyonu önerilmemektedir.

TNF α inhibitörü ve abataseptin birlikte kullanılması

Klinik çalışmalarda, TNF antagonistleri ile abataseptin birlikte kullanımı, tek başına TNF antagonistlerine kıyasla klinik faydada artış olmaksızın, ciddi enfeksiyonlar dahil enfeksiyon riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. AVSOLA[®] ile abatasept kombinasyonu önerilmemektedir.

Diğ er biyolojik tedavi ajanlarıyla eş zamanlı uygulama

İnfliximab ile aynı hastalıkların tedavisinde kullanılan diğ er biyolojik tedavi ajanlarıyla infliximabın eş zamanlı kullanımına dair bilgiler yetersizdir. Bu biyolojik ajanlarla eş zamanlı olarak infliximab kullanımı, enfeksiyon riskinde artış olasılığı ve diğ er potansiyel farmakolojik etkileşimler nedeniyle önerilmez.

Hastalığı modifiye edici biyolojik anti-romatizmal ilaçlar arasında geçiş

Bir biyolojik ajandan diğ erine geçilirken dikkatli olunmalı ve hastalar izlenmeye devam etmelidir çünkü ilaçların biyolojik aktivitelerinin örtüşmesi istenmeyen olayların riskini daha da arttırabilir.

Aşılamalar

AVSOLA[®] tedavisi başlanmadan önce hastaların mümkünse tüm aşılarının güncel aşılama kılavuzlarına uygun şekilde tamamlanması tavsiye edilmektedir. İnfliximab alan hastalara canlı aşıl ar hariç eş zamanlı aşılamalar yapılabilir (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.6).

ASPIRE çalışmasında romatoid artritli 90 yetişkin hastadan oluşan bir alt grupta, her bir tedavi grubunda (metotreksat ile birlikte: plasebo [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] veya 6 mg/kg infliximab [n = 46]) benzer oranda hastalar polivalent bir pnömokok aşısına özgü titrelerde etkili, iki kat artış sergilemiştir; bu bulgu infliximabın T hücresinden bağımsız olan humoral immün yanıtları etkilemediğini göstermektedir.

Canlı aşıl ar/terapötik enfeksiyon ajanları

Anti-TNF tedavisi alan hastalarda, canlı aşıl ar ile aşılamaya karşı hastaların cevabı veya canlı aşıl arın uygulanmasıyla sekonder enfeksiyon bulaşmasına dair veri yoktur. Canlı aşıl arın kullanımı dissemine enfeksiyonlar dahil klinik enfeksiyonlara yol açabilir. Canlı aşıl arın AVSOLA[®] ile eş zamanlı olarak uygulanması önerilmemektedir.

Anne karnındayken ilaca maruziyet

İnfliximaba rahim içindeyken maruz kalan bebeklerde, doğumdan sonra Bacillus Calmette-Guérin (BCG) aşısının uygulanmasından sonra dissemine BCG enfeksiyonuna bağı lı ölümcül sonuç bildirilmiştir. İnfliximaba rahim içindeyken maruz kalan bebeklere canlı aşıl ar uygulanmadan önce, doğumdan sonra on iki ay beklenmesi tavsiye edilir. Bebeğ in infliximab serum seviyeleri saptanamıyorsa veya infliximab uygulaması gebeliğ in ilk üç aylık dönemiyle sınırlıysa, bebek için net bir klinik yarar varsa canlı aşıl arın uygulanması daha erken bir zaman noktasında düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.6).

Emzirme yoluyla ilaca maruziyet

Anne infliximab kullanırken emzirilen bir bebeğ e canlı aşı uygulanması, bebeğ in infliximab serum seviyeleri saptanılmayacak seviyelerde olmadıkça önerilmez (bkz. Bölüm 4.6).

Terapötik enfeksiyöz ajanlar

Canlı zayıflatılmış bakteriler gibi (örneğin, kanser tedavisi için BCG'nin mesane içine instilasyonu) terapötik enfeksiyon ajanlarının diğer kullanımları yayılmış enfeksiyonlar da dahil olmak üzere klinik enfeksiyonlara neden olabilir. Terapötik enfeksiyon ajanlarının AVSOLA® ile eş zamanlı verilmemesi tavsiye edilmektedir.

Otoimmün Süreçler

Anti-TNF tedavi sonucunda ortaya çıkan göreceli TNF α yetmezliği, otoimmün bir sürecin başlamasına neden olabilir. Eğer bir hastada AVSOLA® tedavisinden sonra lupus benzeri sendromu andıran semptomlar gelişirse ve hasta çift-sarmallı DNA'ya karşı antikolar yönünden pozitif ise tedavi kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Nörolojik Olaylar

İnfliximab dahil olmak üzere TNF bloker ajanların kullanımı, multipl skleroz gibi santral sinir sistemi demiyelizan bozuklukların ve Guillain-Barré sendromu gibi periferik demiyelinizan bozuklukların klinik semptomlarının yeni başladığı veya şiddetlendiği vakalar ve/veya bu bozuklara dair radyolojik kanıtlar ile ilişkilendirilmiştir. Önceden beri mevcut olan veya yakın tarihte başlayan demiyelinizan bozuklukları olan hastalarda AVSOLA® tedavisine başlamadan önce anti-TNF tedavisinin yararları ve riskleri dikkatle değerlendirilmelidir. Söz konusu bozukluklar geliştiğinde AVSOLA® tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Maligniteler ve Lenfoproliferatif Bozukluklar

TNF-bloker ajanlarla yapılan klinik çalışmaların kontrollü bölümlerinde, kontrol hastalarıyla karşılaştırıldığında, bir TNF bloker ilaç alan hastalar arasında lenfomayı da içeren daha fazla malignite vakası gözlemlenmiştir. İnfliximab ile onaylanmış tüm endikasyonlarda yürütülen klinik araştırmalarda, infliximab ile tedavi edilen hastalarda lenfoma oluşumu seyrek fakat lenfoma insidansı genel popülasyonda beklenenden daha yüksek bulunmuştur. Pazarlama sonrası dönemde bir TNF-antagonistiyle tedavi edilen hastalarda lösemi vakaları rapor edilmiştir. Uzun süredir devam eden, yüksek düzeyde aktif inflamatuvar hastalığı olan romatoid artritli hastalarda, risk değerlendirmesini zorlaştıran artmış lösemi ve lenfoma riski geçmişi vardır.

Orta derecede - şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda infliximab kullanımının değerlendirildiği bir eksploratuvar klinik çalışmada, infliximab 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-bloker ajanla tedavi edilen hastalarda lenfoma veya diğer malignitelerin gelişimi için risk dışlanamaz (bkz. Bölüm 4.8). Malignite öyküsü olan hastalarda, TNF bloker bir ilaçla tedavi düşünülürken ya da malignite gelişen hastalarda tedavinin devam ettirilmesi düşünülürken dikkatli davranılmalıdır.

Yoğun immünosupresan tedavi veya uzun süreli PUVA tedavisi hikayesi olan psöriyazisli hastalarda da dikkatli olunmalıdır.

Pazarlama sonrası dönemde infliximab dahil TNF-bloker ajanlarla tedavi edilen (tedavi başlangıcında yaş ≤ 18) çocuklar, adolesanlar ve genç yetişkinlerde (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-blokerler ile tedavi edilen hastalarda malignite gelişimi riski dışlanamaz.

İnfliximab dahil TNF-bloker ajanlarla tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası dönemde hepatosplenik T-hücreli lenfoma vakaları bildirilmiştir. Bu seyrek görülen T-hücreli lenfoma tipi çok agresif bir seyre sahip olup çoğunlukla ölümcüldür. Bu hastaların neredeyse tümü infliximabdan hemen önce veya infliximab ile eş zamanlı olarak AZA veya 6-MP tedavisi almıştır. İnfliximab ile görülen vakaların büyük kısmı Crohn hastalığı veya ülseratif koliti olan hastalarda ortaya çıkmış ve çoğunlukla adolesan veya genç yetişkin erkeklerde bildirilmiştir. AZA veya 6-MP ile AVSOLA® kombinasyonunun potansiyel riski dikkatle değerlendirilmelidir. AVSOLA® ile tedavi edilen hastalarda hepatosplenik T-hücreli lenfoma gelişme riski dışlanamaz (bkz. Bölüm 4.8).

İnfliximab dahil TNF-bloker 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.

İsveç ulusal sağlık kayıt sistemlerindeki verilerin kullanıldığı bir topluma dayalı geriye dönük kohort çalışması, infliximab ile tedavi edilen romatoid artritli kadınlarda servikal kanser insidansında, daha önce biyolojik ajanlar kullanmamış hastalara veya 60 yaş üzeri kişiler dahil genel popülasyona göre artış saptamıştır. AVSOLA® kullanan 60 yaş üzeri hastalarda periyodik servikal kanser taramasına devam edilmelidir.

Displazi veya kolon karsinomu için artmış riske sahip (örneğin, uzun süredir ülseratif koliti veya primer sklerozan kolanjiti 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. İnfliximab tedavisinin displazi veya kolon kanseri riskini etkileyip etkilemediği elimizdeki verilerle bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.8).

İnfliximab ile tedavi edilen, yeni tanı konmuş displazi hastalarındaki kanser riskinin artma olasılığı belirlenmemiş olduğundan, bu tedavinin riskleri ve faydaları her hastada bireysel olarak ele alınıp değerlendirilmeli ve gerektiğinde tedavinin durdurulması düşünülmelidir.

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

Kalp Yetmezliği

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

Hematolojik reaksiyonlar

İnfliximab dahil olmak üzere TNF-blokerleri 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 AVSOLA® tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Diğer

Artroplasti dahil cerrahi prosedürler uygulanan hastalarda infliximab tedavisinin güvenlik deneyimi sınırlıdır. Cerrahi bir prosedür planlanırken infliximabın uzun yarılanma ömrü dikkate alınmalıdır. AVSOLA® alan bir hasta cerrahi operasyona ihtiyaç duyarsa, hasta enfeksiyonlar yönünden yakından izlenmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.

Crohn hastalığı tedavisine yanıt alınmaması; cerrahi tedavi gerektiren fiks olmuş fibrotik bir striktür varlığına işaret ediyor olabilir. İnfliximabın fibrotik striktürlere neden olmadığı veya mevcut striktürleri kötüleştirmediğine dair kanıt bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlar

Geriyatrik popülasyon

Yaşlı hastalar (≥65 yaş)

65 yaş altındaki hastalara kıyasla, infliximab ile tedavi edilen 65 yaş ve üzeri hastalarda ciddi enfeksiyonların insidansı daha yüksek bulunmuştur. Bu enfeksiyonların bazıları ölümlü sonuçlanmıştır. Yaşlı hastalar tedavi edilirken enfeksiyon riskine özellikle dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Pediyatrik popülasyon

Enfeksiyonlar

Klinik çalışmalarda pediyatrik hastalarda enfeksiyonlar yetişkin hastalara kıyasla daha yüksek oranda bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Aşılamalar

Pediyatrik hastaların mümkünse AVSOLA® tedavisi başlanmadan önce tüm aşılarının geçerli aşılama kılavuzlarına uygun şekilde tamamlanması tavsiye edilmektedir. İnfliximab alan pediyatrik hastalara canlı aşılar hariç eş zamanlı aşılamalar yapılabilir (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.6).

Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar

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

İnfliximab dahil TNF-bloker ajanlarla tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası dönemde hepatosplenik T-hücreli lenfoma vakaları bildirilmiştir. Bu seyrek görülen T-hücreli lenfoma tipi çok agresif bir seyre sahip olup çoğunlukla ölümcüldür. Bu hastaların neredeyse tümü infliximabdan hemen önce veya infliximab ile eş zamanlı olarak AZA veya 6-MP tedavisi almıştır. İnfliximab ile görülen vakaların büyük kısmı Crohn hastalığı veya ülseratif koliti olan hastalarda ortaya çıkmış ve çoğunlukla adolesan veya genç yetişkin erkeklerde bildirilmiştir. AZA veya 6-MP ile AVSOLA® kombinasyonunun potansiyel riski dikkatle değerlendirilmelidir. AVSOLA® ile tedavi edilen hastalarda hepatosplenik T-hücreli lenfoma gelişme riski dışlanamaz (bkz. Bölüm 4.8).

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

İzlenebilirlik

Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Romatoid artrit, psöriyatik artrit ve Crohn hastalarında infliximabın metotreksat ve diğer immünomodülatörler ile birlikte kullanımının, infliximaba karşı antikor gelişmesini azalttığı ve infliximabın plazma konsantrasyonunu arttırdığına dair kanıtlar vardır. Fakat serum infliximab ve infliximab antikoru analiz metodlarındaki bazı sınırlamalar nedeniyle sonuçlar kesin değildir.

Kortikosteroidler infliximabın farmakokinetiğine klinik olarak anlamlı derecede etki etmiyor gözükmemektedir.

AVSOLA® ile aynı hastalıkların tedavisinde kullanılan diğer biyolojik tedavi ajanlarıyla (anakinra ve abatasept) AVSOLA®'nın kombine edilmesi önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Canlı aşuların, AVSOLA® ile aynı zamanda uygulanmaması önerilir. Ayrıca infliximaba rahim içindeyken maruz kalan bebeklere doğumdan sonraki 12 ay boyunca canlı aşı uygulanmaması tavsiye edilir. Bebeğin infliximab serum seviyeleri saptanamıyorsa veya infliximab uygulaması gebeliğin ilk üç aylık dönemiyle sınırlıysa, bebek için net bir klinik yarar varsa canlı aşının uygulanması daha erken bir zaman noktasında düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.4). Anne infliximab kullanırken emzirilen bir bebeğe canlı aşı uygulanması, bebeğin infliximab serum seviyeleri saptanamayacak seviyelerde olmadıkça önerilmez (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).

Terapötik enfeksiyon ajanlarının AVSOLA® ile eş zamanlı verilmesi önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlar üzerinde herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyon üzerinde herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Çocuk sahibi olma potansiyeli bulunan kadınlar tedavi süresince ve AVSOLA® tedavisinin son dozundan sonra en az 6 ay süreyle yeterli doğum kontrolü uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

Sınırlı sayıda gebelikte maruz kalım olgularına ilişkin veriler, infliximabın gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkileri olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

İnfliximaba maruz kalan, ileriye dönük izlenmiş ve sonuçları bilinen gebeliklerin, ilk trimesterde ilaca maruz kalanları yaklaşık 1100 kişidir. Bu kişilerde ilacın gebelik üzerinde beklenmeyen etkileri görülmemiştir.

Kuzey Avrupa'da yürütülen bir gözlemsel çalışmada, gebelik döneminde infliximaba maruz kalan kadınlarda (immünomodülatörler/kortikosteroidler ile birlikte veya hariç, 270 gebelik), yalnızca immünomodülatörler ve/veya kortikosteroidlere maruz kalan kadınlara (6460 gebelik) göre sezaryen doğum (1,50 ; 1,14-1,96; p = 0,0032), erken doğum (1,48 ; 1,05-2,09; p = 0,024), gestasyon yaşına göre küçük bebek (2,79 ; 1,54-5,04; p = 0,0007) ve düşük doğum ağırlığı (2,03 ; 1,41-2,94; p = 0,0002) riskinde artış (OR, %95 GA; p-değeri) gözlenmiştir. İnfliximaba maruz kalımın ve/veya altta yatan hastalığın şiddetinin bu sonuçlara potansiyel katkısı halen bilinmemektedir.

TNF α 'yı inhibe etmesi nedeniyle, gebelik döneminde uygulanan infliximab 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 infliximab uygulanması önerilmez.

İnfliximab plasentadan geçer ve bebeklerin serumunda doğumdan sonra 12 aya kadar tespit edilmiştir. İnfliximaba rahim içerisinde maruz kaldıktan sonra bebekler, ölümcül olabilen ciddi dissemine enfeksiyon dahil, artmış enfeksiyon riski taşıyabilirler. Rahimdeyken infliximaba maruz kalan bebeklere canlı aşuların (örn. BCG aşısı) uygulanması, doğumdan 12 ay sonrasına kadar önerilmez (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5). Bebeğin infliximab serum seviyeleri saptanamıyorsa veya infliximab uygulaması gebeliğin ilk üç aylık dönemiyle sınırlıysa, bebek için net bir klinik yarar varsa canlı aşının uygulanması daha erken bir zaman noktasında düşünülebilir. Agranülositoz vakaları da raporlanmıştır (bkz. Bölüm 4.8).

Laktasyon dönemi

Yayınlanmış literatürden elde edilen sınırlı veriler, maternal serum seviyesinin %5'ine kadar olan konsantrasyonlarda infliximabın anne sütünde düşük seviyelerde tespit edildiğini göstermektedir. Anne sütü yoluyla infliximaba maruz kalınmasının ardından bebek serumunda da infliximab tespit edilmiştir. İnfliximabın gastrointestinal sistemde büyük ölçüde bozunur olmasından dolayı anne sütü ile beslenen bir bebekte sistemik maruziyetin düşük olması beklenirken, anne infliximab kullanırken emzirilen bebeğe canlı aşı uygulanması, bebeğin infliximab serum seviyeleri saptanılmayacak seviyelerde olmadıkça önerilmez. İnfliximab emzirme döneminde dikkatli kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnfliximabın fertilite ve genel üreme fonksiyonu üzerindeki etkilerine dair sonuçlara ulaşmak için yeterli klinik öncesi veriler yoktur (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

AVSOLA®'nın araç ve makine kullanımı yeteneği üzerinde hafif bir etkisi olabilir. AVSOLA® alımını takiben baş dönmesi görülebilir (bkz. Bölüm 4.8). Baş dönmesi yaşayan hastalar araç veya makine kullanmaktan kaçınmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Klinik araştırmalarda en yaygın rapor edilen istenmeyen ilaç reaksiyonu, kontrol hastalarındaki %16,5'e kıyasla infliximab ile tedavi edilen hastaların %25,3'ünde görülen üst solunum yolu enfeksiyonu olmuştur. İnfliximab için rapor edilen TNF blokerleri kullanımıyla ilişkili en ciddi istenmeyen etkiler hepatit B virüsü reaktivasyonu, konjestif 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, lösemi, Merkel hücre karsinomu, melanom, pediyatrik malignite, sarkoidoz/sarkoid benzeri reaksiyon, intestinal veya perianal apse (Crohn hastalığında) ve ciddi infüzyon reaksiyonlarını içerir (bkz. Bölüm 4.4).

Tablo 1'de klinik çalışmalarda ve ayrıca pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilen ve bazıları ölümle sonuçlanmış olan advers reaksiyonlar listelenmektedir. Sistem organ sınıfları altında advers ilaç reaksiyonları, sıklık 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 ve enfestasyonlar Çok yaygın: Yaygın: Yaygın olmayan: Seyrek: Bilinmiyor:	Viral enfeksiyon (örn. influenza, herpes virüs enfeksiyonu) Bakteriyel enfeksiyonlar (örn. sepsis, selülit, apse) Tüberküloz, fungal enfeksiyonlar (örn. kandidiyazis, onikomikoz) Meningit, fırsatçı enfeksiyonlar (örn. invazif fungal enfeksiyonlar [pnömositoz, histoplazmoz, aspergilloz, koksidiodomikoz, kriptokokkoz, blastomikoz], bakteriyel enfeksiyonlar [atipik mikobakteriyel, listeriyoz, salmonelloz] ve viral enfeksiyonlar [sitomegalovirüs]), parazitik enfeksiyonlar, hepatit B reaktivasyonu Aşıya bağlı yeni gelişen enfeksiyon (infliximaba rahim içinde maruz kalımdan sonra)*
(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar Seyrek:	Lenfoma, non-Hodgkin lenfoma, Hodgkin hastalığı, lösemi, melanom, servikal kanser

Bilinmiyor:	Hepatosplenik T hücreli lenfoma (esasen Crohn hastalığı ve ülseratif koliti olan adolesanlarda ve genç yetişkin erkeklerde), Merkel hücreli karsinom, Kaposi sarkomu
Kan ve lenf sistemi hastalıkları Yaygın: Yaygın olmayan: Seyrek:	Nötropeni, lökopeni, anemi, lenfadenopati Trombositopeni, lenfopeni, lenfositoz Agranülositoz (infleximaba rahim içindeyken maruz kalan bebekler dahil), trombotik trombositopenik purpura, pansitopeni, hemolitik anemi, idiyopatik trombositopenik purpura
Bağışıklık sistemi hastalıkları Yaygın: Yaygın olmayan: Seyrek:	Alerjik respiratuvar semptom Anafilaktik reaksiyon, lupus benzeri sendrom, serum hastalığı veya serum hastalığı benzeri reaksiyon Anafilaktik şok, vaskülit, sarkoid benzeri reaksiyon
Psikiyatrik hastalıklar Yaygın: Yaygın olmayan: Seyrek:	Depresyon, uykusuzluk Amnezi, ajitasyon, konfüzyon, uyku hali, sinirlilik Apati
Sinir sistemi hastalıkları Çok yaygın: Yaygın: Yaygın olmayan: Seyrek: Bilinmiyor:	Baş ağrısı Vertigo, baş dönmesi, hipoestezi, parestezi Nöbet, nöropati 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) İnfüzyonla zamansal olarak yakın bir ilişki gösteren serebrovasküler olaylar
Göz hastalıkları Yaygın: Yaygın olmayan: Seyrek: Bilinmiyor:	Konjunktivit Keratit, periorbital ödem, arpacık Endoftalmit İnfüzyon sırasında veya infüzyonu izleyen iki saat içerisinde ortaya çıkan geçici görme kaybı
Kardiyak hastalıklar Yaygın: Yaygın olmayan: Seyrek: Bilinmiyor:	Taşikardi, çarpıntı Kalp yetmezliğinin yeni başlaması veya şiddetlenmesi, aritmi, senkop, bradikardi Siyanoz, perikardiyal efüzyon Miyokard iskemisi/miyokard enfarktüsü
Vasküler hastalıklar Yaygın: Yaygın olmayan: Seyrek:	Hipotansiyon, hipertansiyon, ekimoz, sıcak basması, yüzde kızarma Periferik iskemi, tromboflebit, hematom Dolaşım yetmezliği, peteşi, vazospazm
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar Çok yaygın: Yaygın: Yaygın olmayan: Seyrek:	Üst solunum yolu enfeksiyonu, sinüzit Alt solunum yolu enfeksiyonu (örn. bronşit, pnömoni), dispne, burun kanaması Pulmoner ödem, bronkospazm, plörezi, plöral efüzyon İnterstisyel akciğer hastalığı (hızla ilerleyen hastalık, akciğer fibrosisi ve pnömonit dahil)
Gastrointestinal hastalıklar	

Çok yaygın: Yaygın: Yaygın olmayan:	Karın ağrısı, bulantı Gastrointestinal kanama, diyare, dispepsi, gastroözofageal reflü, kabızlık Barsak delinmesi, barsak stenozu, divertikülit, pankreatit, şeilit
Hepato-bilier hastalıkları Yaygın: Yaygın olmayan: Seyrek: Bilinmiyor:	Anormal hepatik fonksiyon, transaminazlarda yükselme Hepatit, hepatosellüler hasar, kolesistit Otoimmün hepatit**, sarılık Karaciğer yetmezliği
Deri ve deri altı doku hastalıkları Yaygın: Yaygın olmayan: Seyrek: Bilinmiyor:	Püstüler psöriyazis (esasen avuç içi ve ayak tabanları) dahil yeni başlayan veya kötüleşen psöriyazis, ürtiker, kaşıntı, döküntü, hiperhidroz, deri kuruluğu, fungal dermatit, egzema, alopesi Büllöz erüpsiyon, sebore, rozasea, deri papillomu, hiperkeratoz, anormal deri pigmentasyonu Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson Sendromu, eritem multiforme, fönkuloz, lineer İgA büllöz dermatoz (LABD), akut jeneralize ekzantamatöz püstülozis (AGEP), likenoid reaksiyonlar. Dermatomiyozit semptomlarında kötüleşme
Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları Yaygın:	Artralji, miyalji, sırt ağrısı
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları Yaygın: Yaygın olmayan:	İdrar yolu enfeksiyonu Piyelonefrit
Üreme sistemi ve meme bozuklukları Yaygın olmayan:	Vajinit
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar Çok yaygın: Yaygın: Yaygın olmayan: Seyrek:	İnfüzyona bağlı reaksiyon, ağrı Göğüs ağrısı, yorgunluk, ateş, enjeksiyon yerinde reaksiyon, üşüme, ödem İyileşme bozukluğu Granüloamatöz lezyon
Laboratuvar bulguları Yaygın olmayan: Seyrek:	Otoantikör pozitifliği Anormal kompleman faktörü

*bovin tüberkülozu (dissemine BCG enfeksiyonu) dahil, bkz. Bölüm 4.4.

**Pazarlama sonrası dönemde TNF alfa inhibitörleri kullanan hastalarda seyrek otoimmün hepatit vakaları raporlanmıştır.

Seçilmiş advers ilaç reaksiyonlarının tarifi

İnfüzyona bağlı reaksiyonlar

Klinik çalışmalarda infüzyona bağlı reaksiyon; infüzyon sırasında veya infüzyondan sonraki 1 saat içinde meydana gelen herhangi bir istenmeyen olay olarak tanımlanmıştır. Faz 3 klinik çalışmalarda, plasebo verilen hastalarda %5 olmak üzere; infliximab verilen hastaların %18'inde infüzyona bağlı reaksiyon meydana gelmiştir. Genel olarak, eş zamanlı immünomodülatörlerle birlikte infliximab alan hastalara kıyasla, infliximab 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 ilaç tedavisi ile ya da ilaç tedavisi uygulanmadan, iyileşmişlerdir. İndüksiyon döneminde infüzyon reaksiyonu yaşayan, infliximab 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 klinik çalışmada (ASPIRE), ilk 3 infüzyon için infüzyonlar 2 saat boyunca uygulanmıştır. Ciddi infüzyon reaksiyonları yaşamayan hastalarda sonraki infüzyonların süresi en az 40 dakikaya düşürülmüştür. Bu çalışmada hastaların %66'sı (686/1040) en az bir kez 90 dakika ya da daha kısa süren infüzyon almış ve %44'ü (454/1040) en az bir kez 60 dakika veya daha kısa süren bir infüzyon almıştır. En az bir kez kısaltılmış infüzyon uygulanan infliximab grubunda, ciddi infüzyon reaksiyonları hastaların %0,4'ünde, infüzyona bağlı reaksiyonlar ise hastaların %15'inde oluşmuştur.

Crohn hastalığı olan hastalarda yürütülen bir çalışmada (SONIC), infliximab monoterapisi alan hastaların %16,6'sında (27/163), AZA ile kombinasyon halinde infliximab alan hastaların %5'inde (9/179) ve AZA monoterapisi alan hastaların %5,6'sında (9/161) infüzyonla ilişkili reaksiyonlar ortaya çıkmıştır. İnfliximab monoterapisi uygulanan bir hastada bir ciddi infüzyon reaksiyonu (<%1) ortaya çıkmıştır.

Pazarlama sonrası deneyimde, infliximab uygulanması ile ilişkili olarak; laringeal/ faringeal ödem ve ciddi bronkospazm gibi anafilaksi benzeri reaksiyonlar ve nöbet vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). İnfliximab infüzyonu sırasında veya infüzyonu izleyen iki saat içerisinde gelişen geçici görme kaybı vakaları bildirilmiştir. Bazıları infliximabın infüzyonu ile zamansal olarak yakından ilişkili olan miyokard iskemisi/enfarküsü ve aritmi vakaları (bazıları ölümlü sonuçlanan) bildirilmiştir; infliximab infüzyonuyla zamansal olarak yakın bir ilişki gösteren serebrovasküler olaylar da raporlanmıştır.

İnfliximabın yeniden uygulamasından sonra infüzyon reaksiyonları

Hastalık alevlenmesinin ardından infliximab indüksiyon rejimi (0., 2., 6. ve 14. haftalarda maksimum dört infüzyon) ile yeniden tedaviye kıyasla uzun süreli idame tedavisinin etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirmek için, orta derecede veya şiddetli psöriyazisli hastalarda yürütülmek üzere bir klinik çalışma tasarlanmıştır. Hastalara eş zamanlı immünosupresan tedavi uygulanmamıştır. İdame tedavisinde <%1'e (1/222) karşı, yeniden tedavi kolundaki hastaların %4'ü (8/219) ciddi bir infüzyon reaksiyonu yaşamıştır. Ciddi infüzyon reaksiyonlarının büyük kısmı 2. haftadaki ikinci infüzyon sırasında ortaya çıkmıştır. Son idame dozu ile ilk yeniden indüksiyon dozu arasındaki süre 35-231 gün arasında değişmiştir. Semptomlar dispne, ürtiker, yüzde ödem ve hipotansiyonu içerir, ancak bunlarla sınırlı değildir. Tüm vakalarda infliximab tedavisi kesilmiş ve/veya başka tedaviler uygulanmıştır; sonuçta belirti ve semptomlar tamamen düzelmiştir.

Gecikmiş aşırı duyarlılık

Klinik çalışmalarda gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları yaygın değildir ve infliximab alınmayan 1 yıldan daha kısa sürede oluşmuştur. Psöriyazis çalışmalarında, tedavinin erken döneminde gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları görülmüş ve ateş ve/veya döküntü ile birlikte miyalji ve/veya artralji, bazı hastalarda ise kaşıntı, yüzde, elde ve dudakta ödem, disfaji, ürtiker, boğaz ağrısı ve baş ağrısı gözlenmiştir.

İnfliximaba bir yıldan daha uzun süre ara verilmesinden sonra gecikmiş aşırı duyarlılık

reaksiyonlarının insidansına dair veriler yetersizdir ancak klinik çalışmaların sınırlı verileri infliximabsız dönemin uzamasıyla gecikmiş aşırı duyarlılık riskinde artışı ortaya koymaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

Crohn hastalığı olan hastalarda tekrarlı infüzyonları içeren 1 yıllık bir klinik çalışmada (ACCENT I çalışması) serum hastalığına benzer reaksiyonların insidansı %2,4 bulunmuştur.

İmmünojenite

İnfliximaba karşı antikor gelişen hastalarda, infüzyona bağlı reaksiyonların gelişme olasılığı daha fazlaydı (yaklaşık 2-3 kat). Birlikte immünosupresan ilaçların kullanımı ile infüzyona bağlı reaksiyon sıklığı azalmıştır.

1-20 mg/kg arasında değişen tekli ve çoklu infliximab dozlarının kullanıldığı klinik çalışmalarda, herhangi bir immünosupresif tedavi alan hastaların %14'ünde ve immünosupresif tedavi almayan hastaların %24'ünde infliximaba karşı antikorlar saptanmıştır. Metotreksat ile birlikte önerilen tekrarlı tedavi doz rejimlerini alan romatoid artrit hastalarından %8'inde infliximaba karşı antikorlar gelişmiştir. Metotreksat ile birlikte veya metotreksatsız 5 mg/kg alan psoriyatik artrit hastalarının toplam %15'inde antikorlar görülmüştür (başlangıçta metotreksat alan hastaların %4'ünde ve başlangıçta metotreksat almayan hastaların %26'sında antikorlar gelişmiştir). İdame tedavisi alan Crohn hastalarında, infliximaba karşı antikorlar immünosupresif ilaçlar alan hastaların toplam %3,3'ünde ve bu tip ilaçlar almayanların %13,3'ünde gelişmiştir. Antikor insidansı episodik tedavi uygulanan hastalarda 2-3 kat daha yüksek bulunmuştur. Metodların sınırlamaları nedeniyle, negatif bir test infliximaba karşı antikorların varlığını dışlayamamıştır. İnfliximaba karşı yüksek titrelerde antikorlar gelişen bazı hastalarda etkililik azalmasına dair bulgular saptanmıştır. Eş zamanlı immün modülatörlerin yokluğunda idame tedavisi olarak infliximab ile tedavi edilen psoriyatik hastaların yaklaşık %28'inde infliximaba karşı antikorlar gelişmiştir (bkz. Bölüm 4.4: "İnfüzyon reaksiyonları ve aşırı duyarlılık").

Enfeksiyonlar

İnfliximab alan hastalarda, tüberküloz, sepsis ve pnömoni dahil olmak üzere bakteriyel enfeksiyonlar, invazif fungal enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlar ve diğer fırsatçı enfeksiyonlar gözlenmiştir. Bu enfeksiyonlardan bazıları ölümlü sonuçlanmıştır. %5'den yüksek mortalite oranıyla en sık rapor edilen fırsatçı enfeksiyonlar arasında pnömosistozis, kandidiyazis, listeriyozis ve aspergillozis yer almıştır (bkz. Bölüm 4.4).

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

Romatoid artrit klinik çalışmalarında, pnömoni dahil olmak üzere ciddi enfeksiyonların insidansı, özellikle 6 mg/kg ve üzeri dozlarda, infliximab ve metotreksat alan hastalarda yalnızca metotreksat alan hastalarla kıyaslandığında daha yüksektir (bkz. Bölüm 4.4).

Pazarlama sonrası bildirilen spontan raporlarda enfeksiyonlar en yaygın ciddi advers olaydır. Bu vakalardan bazıları ölümlü sonuçlanmıştır. Bildirilen ölümlerin yaklaşık %50'si enfeksiyona bağlıdır. Bazıları ölümcül olmak üzere, miliyer tüberküloz ve ekstrapulmoner yerleşimli tüberküloz dahil tüberküloz vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar

5780 hastanın tedavi edildiği (5494 hasta yılını temsil eder) infliximab klinik çalışmalarında 5

lenfoma vakası ve 26 lenfoma dışı malignite vakası saptanmıştır; buna karşılık 941 hasta yılını temsil eden, plaseboyla tedavi edilen 1600 hastada hiç lenfoma vakası bildirilmemiş ve 1 lenfoma dışı malignite bildirilmiştir.

İnfliximab ile yürütülen klinik çalışmaların 5 yıla kadar uzun süreli güvenlilik takibinde (6234 hasta yılını (3210 hasta) temsil eder) 5 lenfoma vakası ve 38 lenfoma dışı malignite bildirilmiştir.

Pazarlama sonrası dönemde de lenfoma dahil olmak üzere malignite vakaları rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Orta derecede veya şiddetli KOAH'ı olan, önceden veya halen sigara kullanan hastalarda yapılan bir eksploratuvar klinik çalışmada, 157 yetişkin hasta romatoid artrit ve Crohn hastalığında kullanılan dozlara benzer dozlarda infliximab ile tedavi edilmiştir. Bu hastalardan 9'unda (1 lenfoma dahil) maligniteler gelişmiştir. Medyan takip süresi 0,8 yıldır (insidans %5,7 [%95 GA %2,65-%10,6]. 77 kontrol hastasında bir malignite bildirilmiştir (medyan takip süresi 0,8 yıl; insidans %1,3 [%95 GA %0,03-%7]. Malignitelerin büyük kısmı akciğerde veya baş ve boyunda gelişmiştir.

Topluma dayalı bir geriye dönük kohort çalışması, infliximab ile tedavi edilen romatoid artritli kadınlarda servikal kanser insidansında, daha önce biyolojik ajanlar kullanmamış hastalara veya 60 yaş üzeri kişiler dahil genel popülasyona göre artış saptamıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Ayrıca, infliximab ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası dönemde hepatosplenik T hücreli lenfoma vakaları bildirilmiş ve bu vakaların büyük kısmı Crohn ve ülseratif kolit hastalarında görülmüştür. Bu hastaların çoğu adolesan veya genç yetişkin erkeklerdir (bkz. Bölüm 4.4).

Kalp Yetmezliği

İnfliximabı konjestif kalp yetmezliğinde (KKY) değerlendirmeyi amaçlayan bir Faz II çalışmada, infliximab ile tedavi edilen hastalarda, özellikle 10 mg/kg gibi (yani onaylı maksimum dozun iki katı) yüksek dozla tedavi edilenlerde kalp yetmezliğinin kötüleşmesine bağlı daha yüksek mortalite insidansı gözlenmiştir. Bu çalışmada NYHA Sınıf III-IV KKY (sol ejeksiyon fraksiyonu %35 veya daha düşük) olan 150 hasta 6 hafta süreyle infliximab 5 mg/kg, 10 mg/kg veya plasebonun 3 infüzyonuyla tedavi edilmiştir. 38. haftada plasebo verilen 49 hastadan 1'i ve infliximab verilen 101 hastadan 9'u (2'si 5 mg/kg kullanan ve 7'si 10 mg/kg kullanan) ölmüştür.

Pazarlama sonrası dönemde infliximab alan hastalarda tespit edilebilir ağırlaştırıcı faktörler yokluğunda ve varlığında kalp yetmezliğinde kötüleşme raporları alınmıştır. Ayrıca, önceden bilinen kardiyovasküler hastalığı bulunmayan hastalardaki kalp yetmezliği dahil yeni teşhis edilen kalp yetmezliği raporları pazarlama sonrası dönemde bildirilmiştir. Bu hastaların bazıları 50 yaşın altındadır.

Hepatobiliyer Olaylar

Klinik çalışmalarda infliximab alan hastalarda ağır karaciğer hasarına progresyon olmaksızın ALT ve AST düzeylerinde hafif veya orta düzeyde yükselmeler gözlenmiştir. ALT'de $\geq 5 \times$ ULN (normalin üst limiti) artış gözlenmiştir (Tablo 2). Hem monoterapi şeklinde hem de diğer immunosupresan ajanlarla kombine olarak infliximab verilen hastalarda

aminotransferazların düzeylerinde yükselmeler (AST'ye göre ALT'de daha sık) kontrollere göre daha yüksek oranda görülmüştür. Aminotransferaz anormalliklerinin çoğu geçici olmuş ancak az sayıda hastada daha uzun süreli yükselmeler görülmüştür. Genel olarak, ALT ve AST düzeylerinde yükselme görülen hastalar asemptomatik ve anormallikler, infliximab tedavisine devam edildiğinde, tedaviye ara verildiğinde veya birlikte uygulanan tedavi değiştirildiğinde azalmış veya düzelmiştir. Pazarlama sonrası takipte, infliximab alan hastalarda bazıları otoimmün hepatit karakteri sergileyen sarılık ve hepatit vakaları rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Tablo 2: Klinik çalışmalarda artmış ALT aktivitesi gösteren hastaların oranı

Endikasyon	Hasta sayısı ³		Medyan takip süresi (hafta) ⁴		≥ 3 × ULN		≥ 5 × ULN	
	Plasebo	İnfliximab	Plasebo	İnfliximab	Plasebo	İnfliximab	Plasebo	İnfliximab
Romatoid artrit ¹	375	1087	58,1	58,3	%3,2	%3,9	%0,8	%0,9
Crohn hastalığı ²	324	1034	53,7	54	%2,2	%4,9	%0	%1,5
Pediyatrik Crohn hastalığı	N/A	139	N/A	53	N/A	%4,4	N/A	%1,5
Ülseratif kolit	242	482	30,1	30,8	%1,2	%2,5	%0,4	%0,6
Pediyatrik Ülseratif kolit	N/A	60	N/A	49,4	N/A	%6,7	N/A	%1,7
Ankilozan spondilit	76	275	24,1	101,9	%0	%9,5	%0	%3,6
Psoriyatik artrit	98	191	18,1	39,1	%0	%6,8	%0	%2,1
Plaklı psöriyazis	281	1175	16,1	50,1	%0,4	%7,7	%0	%3,4

1 Plasebo hastaları metotreksat almış, infliximab hastaları ise hem infliximab hem de metotreksat almıştır.

2 Crohn hastalığını inceleyen 2 Faz III çalışmada (ACCENT I ve ACCENT II) plasebo hastaları çalışmanın başında infliximabın 5 mg/kg'lık başlangıç dozunu almış ve idame fazında plasebo almıştır. Plasebo idame grubuna randomize edilen ve daha sonra infliximaba geçen hastalar ALT analizinde infliximab grubuna dahil edilmiştir. Crohn hastalığıyla ilgili Faz IIIb çalışmada (SONIC), plasebo hastaları plasebo infliximab infüzyonlarına ilave olarak, aktif kontrol olarak AZA 2,5 mg/kg/gün almıştır.

3 ALT yönünden değerlendirilen hasta sayısı.

4 Medyan takip süresi tedavi edilen hastalar bazında değerlendirilir.

Antinükleer antikorlar (ANA)/Anti-çift-sarmallı DNA (dsDNA) antikorları

Klinik çalışmalarda, infliximab alan hastaların başlangıçta ANA negatif olanlarının yaklaşık yarısında, plasebo uygulanan hastaların ise yaklaşık beşte birinde pozitif ANA gelişmiştir. Plasebo alan hastaların %0 oranına karşı infliximab alan hastaların yaklaşık %17'sinde anti-dsDNA antikorları sonradan saptanmıştır. Son değerlendirmede, infliximab alan ile tedavi edilen hastaların %57'sinde anti-dsDNA pozitifliği devam etmiştir. Bununla birlikte lupus ve lupus benzeri sendromlara ait raporlar halen yaygın değildir (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Jüvenil Romatoid Artrit hastaları (JRA)

İnfliximab, metotreksat kullanımına rağmen aktif JRA'sı olan 120 hastayı (yaş aralığı: 4- 17) içeren bir klinik çalışmada incelenmiştir. Hastalara metotreksat ile kombinasyon halinde, 3

dozluk indüksiyon rejiminde (sırasıyla 0, 2, ve 6. ya da 14, 16 ve 20. haftalar) ve ardından 8 haftada bir uygulanan idame tedavisinde 3 ya da 6 mg/kg infliximab verilmiştir.

İnfüzyon reaksiyonları

JRA hastalarında infüzyon reaksiyonları; 3 mg/kg ve 6 mg/kg kullanan hastaların sırasıyla %35 ve %17,5'inde görülmüştür. 3 mg/kg infliximab grubunda, 60 hastadan 4'ünde ciddi bir infüzyon reaksiyonu görülmüş ve 3 hasta muhtemel bir anaflaktik reaksiyon bildirmiştir (bunlardan 2'si ciddi infüzyon reaksiyonlarıdır). 6 mg/kg grubunda 57 hastadan 2'sinde ciddi bir infüzyon reaksiyonu (biri olası anaflaktik reaksiyon) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

İmmünojenite

İnfliximaba 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 çocukların oranı uygulama dozu ve süresine göre ise şöyle bildirilmiştir: 3 mg/kg (52 hafta süreyle) %68 (41/60), 6 mg/kg (38 hafta süreyle) %65 (37/57) ve plasebo (14 hafta süreyle) %47 (28/60) (bkz. Bölüm 4.4).

Crohn hastalığı olan pediyatrik hastalar

REACH çalışmasında pediyatrik Crohn hastalığı olan hastalarda, yetişkin Crohn hastalığı olan hastalarda kıyasla daha sık olmak üzere aşağıdaki advers olaylar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1): anemi (%10,7), dışkıda kan (%9,7), lökopeni (%8,7), yüzde kızarma (%8,7), viral enfeksiyon (%7,8), nötropeni (%6,8), kemik kırığı (%6,8), bakteri enfeksiyonu (%5,8) ve solunum yollarında alerjik reaksiyon (%5,8). Dikkate alınması gereken diğer özel durumlar aşağıda ele alınmaktadır.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

REACH çalışmasında randomize edilen hastaların %17,5'inde en az 1 infüzyon reaksiyonu gözlenmiş ancak ciddi infüzyon reaksiyonları bildirilmemiştir. İki hastada ise ciddi olmayan anafilaktik reaksiyonlar gelişmiştir.

İmmünojenisite

Üç pediyatrik (%2,9) hastada infliximaba karşı antikolar saptanmıştır.

Enfeksiyonlar

REACH çalışması sırasında, infliximab koluna randomize edilen hastaların %56,3'ünde enfeksiyonlar bildirilmiştir. İnfüzyon aralığı 8 hafta veya 12 hafta olan kollar karşılaştırıldığında, 8 haftada bir uygulanan hastalarda:

- enfeksiyonlar daha sık bildirilmiştir (%38'e karşılık %73,6);
- ciddi enfeksiyon bildirilen hasta sayısı 3'dür (12 haftada bir idame tedavisi uygulanan grupta ise 4'dür).

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

Ülseratif koliti olan pediyatrik hastalar

Pediyatrik ülseratif kolit çalışmasında (C0168T72) ve yetişkin ülseratif kolit (ACT 1 ve ACT

2) çalışmalarında bildirilen istenmeyen reaksiyonlar genel olarak birbirine yakın bulunmuştur. C0168T72'de en yaygın istenmeyen reaksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonu, farenjit, abdominal ağrı, ateş ve baş ağrısıydı. En yaygın istenmeyen olay ülseratif kolitin kötüleşmesiydi ve insidansı 8 haftada bir dozaj rejimine kıyasla 12 haftada bir dozaj rejimiyle daha yüksek bulunmuştur.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

Tedavi edilen hastaların toplam 8/60'ında (%13,3) en az bir infüzyonla ilişkili reaksiyon bildirilmiştir; 8 veya 12 haftada bir idame tedavisi alan grupta bu oran sırasıyla 4/22 (%18,2) ve 3/23 (%13)'dür. Ciddi infüzyon reaksiyonları bildirilmemiştir. Tüm infüzyon reaksiyonları hafif veya orta şiddettedir.

İmmünojenisite

Infliximaba karşı antikorlar 54. haftanın sonuna kadar 4 hastada (%7,7) saptanmıştır.

Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar C0168T72 çalışmasında tedavi edilen 60 hastadan 31'inde (%51,7) bildirilmiş ve 22 hasta (%36,7) oral veya parenteral antimikrobiyal tedaviye ihtiyaç duymuştur. C0168T72 çalışmasında enfeksiyonları olan hastaların oranı pediyatrik Crohn hastalığı çalışmasındakiyle benzer (REACH), ancak yetişkin ülseratif kolit çalışmalarındakinden (ACT 1 ve ACT 2) daha yüksektir. C0168T72 çalışmasında enfeksiyonların toplam insidansı 8 haftada bir idame tedavisi grubunda 13/22 (%59) ve 12 haftada bir idame tedavisi grubunda 14/23'dür (%60,9). Üst solunum yolu enfeksiyonu (7/60 [%12]) ve farenjit (5/60 [%8]) en sık olarak raporlanan solunum sistemi enfeksiyonlarıydı. Ciddi enfeksiyonlar tedavi edilen tüm hastaların %12'sinde (7/60) bildirilmiştir.

Bu çalışmada 12 - 17 yaş grubunda yer alan hasta sayısı 6-11 yaş grubuna göre %25 daha fazlaydı (sırasıyla 45/60 [%75] ve 15/60 [%25]). Her bir alt grupta yer alan hastaların sayısı yaşın güvenilirlik olayları üzerindeki etkisi hakkında 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 yüksektir. Enfeksiyonları olan hastaların oranı da küçük yaş grubunda daha yüksekti ancak ciddi enfeksiyonların oranları iki yaş grubunda benzerdir. İstenmeyen olaylar ve infüzyon reaksiyonlarının toplam oranları iki yaş grubunda (6-11 ve 12-17) benzerdir.

Pazarlama sonrası deneyim

Hepatosplenik T-hücreli lenfomalar gibi maligniteler, geçici karaciğer enzim anormallikleri, lupus benzeri sendromlar ve pozitif otoantikorlar pazarlama sonrası dönemde pediyatrik popülasyonda infliximab ile bildirilmiş olan ciddi advers olaylardandır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Yaşlı hastalar (≥65 yaş)

Romatoid artrit klinik çalışmalarında, 65 yaş altındaki hastalara (%4,6) kıyasla, infliximab ve metotreksat ile tedavi edilen 65 yaş ve üzeri hastalarda ciddi enfeksiyon insidansı daha yüksekti (%11,3). Tek başına metotreksat ile tedavi edilen hastalarda, ciddi enfeksiyon insidansı 65 yaş altı hastalarda %2,7 ve 65 yaş ve üzeri hastalarda %5,2'di (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr: e-posta: tufam@titck.gov.tr, tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı vakası bildirilmemiştir. Toksik etkiler görülmezsizin 20 mg/kg'a kadar tekli dozlar uygulanmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: İmmün supresanlar, tümör nekrozis faktör alfa (TNF α) inhibitörleri
ATC kodu: L04AB02
AVSOLA® bir biyobenzer üründür.

Etki mekanizması

İnfliximab, tümör nekroz faktör alfa'nın (TNF α) hem çözünebilen, hem de transmembranöz formlarına yüksek afinite ile bağlanan, ancak lenfotoksin α 'ya (TNF β) bağlanmayan kimerik bir insan-fare kaynaklı monoklonal antikordur.

Farmakodinamik etkiler

Çeşitli *in vitro* biyolojik deneylerde infliximabın TNF α 'nın fonksiyonel aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. İnfliximab, yapısal insan TNF α ekspresyonu sonucunda poliartrit gelişen transgenik farelerde hastalığı engellemiş ve hastalığın ortaya çıkmasından sonra uygulandığında aşınmış eklemlerin iyileşmesini sağlamıştır. *In vivo* olarak infliximab, hızla 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 infliximab ile tedavi, enflamatuvar hücrelerin eklemdaki enflamasyonlu bölgelere infiltrasyonunu azaltmasının yanısıra hücrel adezyon, kimyasal madde çekimi ve doku degradasyonu olaylarına aracılık eden moleküllerin ekspresyonunu da azaltmıştır. İnfliximab tedavisinden sonra, hastalardaki serum interlökin 6 (IL-6) ve C reaktif protein (CRP) düzeylerinde başlangıca göre düşüş ve hemogloblin düzeyleri düşük olan romatoid artrit hastalarının hemogloblin düzeylerinde başlangıca 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, infliximab tedavisi epidermal enflamasyonda azalma ve psöriyatik plaklarda keratinosit farklılaşmasının normale dönmesi ile sonuçlanmıştır. Psöriyatik artritte, infliximab ile kısa süreli tedavi, sinoviyum ve psöriyatik derideki T-hücrelerinin ve kan damarlarının sayısını azaltmıştır.

İnfliximab uygulamasından önce ve 4 hafta sonrasında alınan kolon biyopsilerinin histolojik incelemesi, saptanabilir TNF α düzeylerinde önemli miktarda azalmalar olduğunu

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

Klinik etkililik ve güvenlilik

AVSOLA[®] ve infliximab arasında karşılaştırmalı çalışma (20140111 Çalışması):

20140111 Çalışması, metotreksat (MTX) tedavisine yetersiz yanıt veren, orta ila şiddetli romatoid artrit tanılı yetişkin gönüllülerin yer aldığı randomize, çift kör, aktif kontrollü bir çalışmadır. Çalışma, AVSOLA[®] ile infliximab (ABD) arasında etkililik, güvenlilik, immünojenisite ve farmakokinetik özellikler bakımından karşılaştırma yapma amacıyla tasarlanmıştır. 20140111 Çalışmasında, infliximab (ABD), infliximab olarak anılacaktır. 20140111 Çalışmasının primer amacı, AVSOLA[®]'nin etkililiğinin infliximab ile karşılaştırılarak değerlendirilmesidir. Sekonder amaçlar, AVSOLA[®]'nin güvenlilik, immünojenisite ve farmakokinetik özelliklerinin infliximab ile karşılaştırılarak değerlendirilmesidir.

Çalışmaya giriş zamanında en az 3 ay süreyle en az 6 şişmiş ve 6 hassas eklem ile yüksek eritrosit sedimentasyon hızı [ESR (≥ 28 mm/saat)] veya serum C reaktif protein [CRP ($>1,0$ mg/dL)] olarak tanımlanan aktif romatoid artrit tanısı olan hastalar, çalışmaya uygun bulunmuştur. Hastaların çalışmaya uygun bulunmaları için aranan şartlar arasında tarama zamanında romatoid faktör ve/veya anti-siklik sitrülünlenmiş peptid pozitif olmaları, ardışık ≥ 12 hafta MTX kullanmış olmaları ve ≥ 8 haftadır stabil dozda MTX (7,5 ila 25 mg/hafta) alıyor olmaları yer almıştır.

AVSOLA[®] ve infliximab için ortalama yaşın sırasıyla 55 ve 54,8, gönüllülerin %76,7 ve %79,9'unun kadın ve %27,6 ve %29'ünün daha önce romatoid artrit için biyolojik kullanmış olduğu kaydedilmiştir.

Toplam 558 gönüllü, 1. günde, 2. haftada, 6. haftada ve daha sonra 22. haftaya kadar her 8 haftada bir 3 mg/kg IV AVSOLA[®] veya infliximab dozları almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Çalışmanın 22. haftasında, başlangıçta infliximaba randomize edilen gönüllüler her 8 haftada bir infliximab almaya devam etmek (infliximab/infliximab tedavi grubu olarak adlandırılır) veya her 8 haftada bir AVSOLA[®] almak üzere geçiş yapmak (infliximab/AVSOLA[®] tedavi grubu olarak adlandırılır) üzere 1:1 oranında yeniden randomize edilmiştir. Başlangıçta AVSOLA[®]'ya randomize edilen gönüllüler, her 8 haftada bir aynı tedaviyi almaya devam etmiştir (AVSOLA[®]/AVSOLA[®] tedavi grubu olarak anılır). Gönüllüler, 46 hafta süreyle tedaviye devam etmiştir. İnfliximab tedavisinden AVSOLA[®]

tedavisine yapılan tek geçiş, bu geçişin etkililik, güvenilirlik ve immünojenisite üzerindeki olası etkilerini değerlendirmek için çalışma tasarımına dahil edilmiştir.

Çalışma Bulguları

Primer etkililik sonlanım noktası, 22. haftada ITT analiz kümesinde değerlendirilen Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) temel küme ölçümlerinde %20 iyileşme (ACR20) şeklindeki yanıt farkı (RD) olarak belirlenmiş ve 22. haftada ACR20 yanıtı eksik olan gönüllüler için yanıt vermeyen impütasyonu (NRI) yapılmıştır. Sekonder sonlanım noktaları arasında 22. hafta dışındaki diğer planlı vizitlerde ACR20 RD; ACR50 ve ACR70 RD; çalışma süresince 28 eklemde hastalık aktivitesi skoru-C reaktif protein (DAS28-CRP) değerinde başlangıca göre değişiklik yer almıştır. Primer sonlanım noktası için klinik eşdeğerliğin, 22. haftada AVSOLA® ve infliximab arasındaki ACR20 RD'ye ait 2 yönlü %90 GA değeri (%-15, %15 eşdeğerlik sınırı ile) karşılaştırılarak değerlendirilmesi planlanmıştır. %90 GA'lara ek olarak, tüm primer ve sekonder etkililik sonlanım noktaları için %95 GA değerleri de tanımlayıcı olarak sunulmuştur.

Çalışmanın 22. haftasında, AVSOLA® tedavi grubundaki 190 (%68,1) gönüllü ve infliximab tedavi grubundaki 165 (%59,1) gönüllü ACR20 yanıt kriterlerini karşılamıştır. Çalışmanın 22. haftasında, AVSOLA® ve infliximab arasındaki tahmini ACR20 RD (2 yönlü %90 GA %2,67; %15,96 olmak üzere) %9,37 olarak belirlenmiştir (Tablo 3). Bu %90 GA değeri, önceden belirlenen eşdeğerlik sınırının (-15%, %15) üst sınır değerini biraz aşmıştır. Başlangıçtaki demografik özelliklerin ve hastalık özelliklerinin 2 tedavi grubu arasındaki rastgele dengesizlik etkisinin ayarlanması için 22. haftada ACR20'nin ilave ad hoc analizleri yapılmıştır. Başlangıç özellikleri için ayarlama yapıldığında, gözlenen fark azalmış ve %90 GA daralarak (7,18 [0,75; 13,62]), önceden belirlenen eşdeğerlik sınırı dahilinde kalmıştır.

Tablo 3: Tedaviye Göre 22. Haftada Etkililik Analizi (NRI ile ITT Analiz Kümesi)

İstatistik	AVSOLA® (N = 279)	infliximab (N = 279)
ACR20 yanıtı verenler, n/N1 (%)	190/279 (68,1)	165/279 (59,1)
ACR20 yanıtı verenler için %95 GA	(62,63; 73,57)	(53,37; 64,91)
ACR20 RD (%) ^a	9,37	
%90 GA ^a	(2,67; 15,96)	
%95 GA ^a	(1,39; 17,19)	
Başlangıç ayarlamasından sonra ACR20		
ACR20 RD ^b	7,18	
%90 GA ^b	(0,75; 13,62)	
%95 GA ^b	(-0,49; 14,85)	
Başlangıca göre ortalama DAS28-CRP değişikliği	-2,06	-2,06
%95 GA	(-2,22; -1,90)	(-2,22; -1,90)
Ortalamalar arası fark ^c	-0,01	
%90 GA ^c	(-0,20; 0,17)	
%95 GA ^c	(-0,24; 0,21)	
ACR50 yanıtı verenler, n/N1 (%)	120/279 (43,0)	101/279 (36,2)
ACR50 yanıtı verenler için %95 GA	(37,20; 48,82)	(30,56; 41,84)
ACR50 RD (%) ^a	7,09	
%90 GA ^a	(0,27; 13,83)	
%95 GA ^a	(-1,03; 15,09)	

İstatistik	AVSOLA® (N = 279)	infiximab (N = 279)
ACR70 yanıtı verenler, n/N1 (%)	67/279 (24,0)	55/279 (19,7)
ACR70 yanıtı verenler için %95 GA	(19,00; 29,03)	(15,05; 24,38)
ACR70 RD (%) ^a	4,58	
%90 GA ^a	(-1,21; 10,34)	
%95 GA ^a	(-2,32; 11,44)	

^a Yanıt farkı (RD), Mantel-Haenszel tahmini kullanılarak tahmin edilmiş ve %90 ve %95 güven aralıkları (GA), gerçek gruplama faktörleri için ayarlama yapılarak gruplanmış Newcombe güven sınırları ile tahmin edilmiştir.

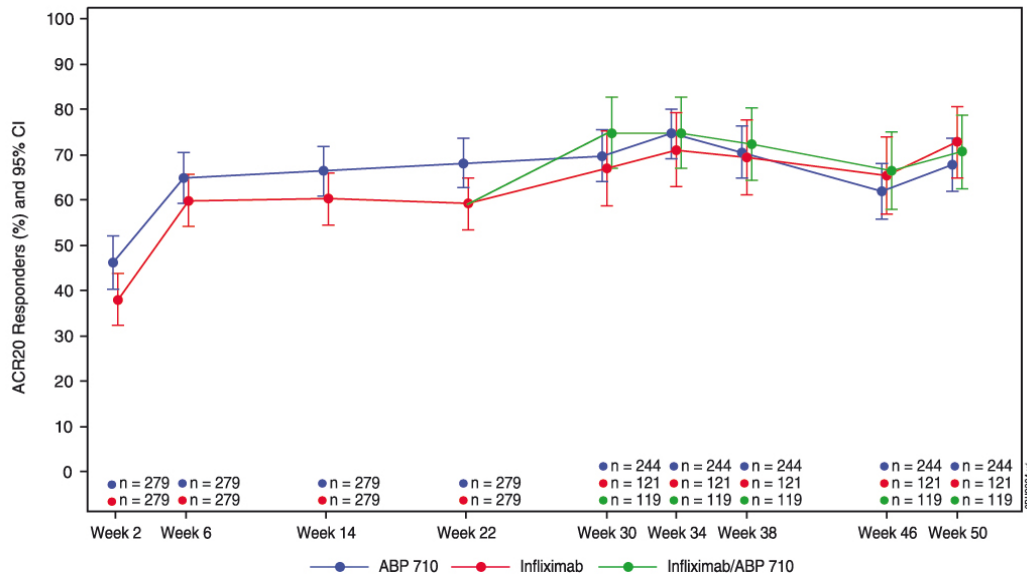
^b Başlangıç ayarlamasına dahil edilen değişkenler arasında yaş, oral kortikosteroid kullanımı, NSAİİ kullanımı, <25, 25-30, ≥30 şeklindeki VKİ kategorileri ve metotreksat dozunun yanı sıra başlangıç eşdeğişkenleri ile ilgili 7 ayarlamaların tümü (hassas eklem sayısı, şişmiş eklem sayısı, Gönüllünün genel sağlık değerlendirmesi, Araştırmacının genel sağlık değerlendirmesi, Gönüllünün hastalıkla ilgili ağrı değerlendirmesi, HAQ-DI, CRP) yer almıştır.

^c Ortalamalar ve karşılık gelen %90 ve %95 GA'lar arasındaki fark, başlangıca göre DAS28-CRP değişikliğinin yanıt olduğu ve başlangıçtaki DAS28-CRP ölçümü ile gerçek gruplama faktörleri olan coğrafi bölge ve önceden romatoid artrit için biyolojik kullanımına göre ayarlama yapılan bir ANCOVA modeline dayalıdır.

ACR20 = Amerikan Romatoloji Derneği çekirdek küme ölçümlerinde %20 iyileşme; ACR50 = Amerikan Romatoloji Derneği çekirdek küme ölçümlerinde %50 iyileşme; ACR70 = Amerikan Romatoloji Derneği çekirdek küme ölçümlerinde %70 iyileşme; DAS28-CRP = 28 eklemde hastalık aktivitesi skoru-C reaktif protein; ITT = tedavi yönelimli; n = vizitte kriterleri karşılayan gönüllülerin sayısı; N1 = randomize edilen ve vizitte bir değerlendirmesi yapılan gönüllülerin sayısı; NRI = yanıt vermeyen impütasyonu.

ACR20 yanıtı, tüm zaman noktalarında tedavi grupları arasında örtüşen %95 GA değerleriyle çalışma boyunca aynı paterni takip etmiş (Şekil 1) ve bu durum, infiximab tedavisinden AVSOLA®'ya tek bir geçiş yapılmasından önce ve sonra tedavi kolları arasında benzer etkililik olduğunu göstermiştir.

Şekil 1. Tedaviye ve Vizite Göre ACR20 – Tüm Çalışma Süresince (NRI ile ITT Analiz Kümesi)



ACR20 = Amerikan Romatoloji Derneği çekirdek küme ölçümlerinde %20 iyileşme; ITT = tedavi yönelimli; NRI = yanıt vermeyen impütasyonu.

Not: 22. Hafta sonrasına ait özetler için, yalnızca yeniden randomize edilen gönüllüler dahil edilmiştir.

Tablo 4: Tedaviye ve Vizite Göre ACR20 Analizi – Tüm Çalışma Süresince (NRI ile ITT Analiz Kümesi)

	2. Hafta	6. Hafta	14. Hafta	22. Hafta	30. Hafta^b	34. Hafta^b	38. Hafta^b	46. Hafta^b	50. Hafta^b
ACR20 RD (%) ^a	8,03	4,96	6,22	9,37	3,05	3,31	0,82	-3,74	-5,25
%90 GA ^a	1,15; 14,81	-1,80; 11,64	-0,51; 12,87	2,67; 15,96	-5,26; 11,73	-4,61; 11,70	-7,34; 9,40	-12,27; 5,17	-13,24; 3,29
%95 GA ^a	-0,17; 16,08	-3,08; 12,90	-1,79; 14,12	1,39; 17,19	-6,79; 13,39	-6,06; 13,33	-8,83; 11,06	-13,84; 6,88	-14,68; 4,96

^a Yanıt farkı (RD), Mantel-Haenszel tahmini kullanılarak tahmin edilmiş ve %90 ve %95 güven aralıkları (GA), gerçek gruplama faktörleri için ayarlama yapılarak gruplanmış Newcombe güven sınırları ile tahmin edilmiştir.

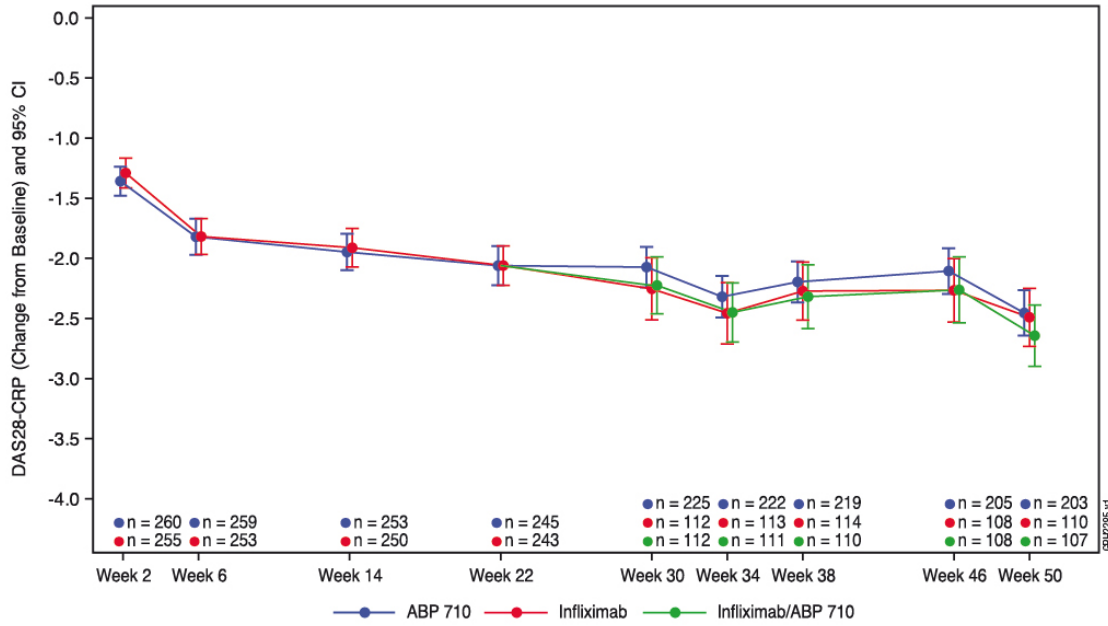
^b 22. Hafta sonrasına ait özetler için, yalnızca yeniden randomize edilen gönüllüler dahil edilmiştir. İnfliximab/AVSOLA[®] tedavi grubunun verileri bu tabloya dahil edilmemiştir.

ACR20 = Amerikan Romatoloji Derneği çekirdek küme ölçümlerinde %20 iyileşme; ITT = tedavi yönelimli; NRI = yanıt vermeyen impütasyonu.

Çalışmanın tamamı süresince, DAS28-CRP önemli sekonder etkililik sonlanım noktasına ilişkin ortalamalar arasındaki farklar, tüm zaman noktalarında minimum düzeyde kalmıştır. Özellikle, 22. haftada (Tablo 5), başlangıca göre DAS28-CRP ortalama değişikliği için AVSOLA[®] ve infliximab tedavi grupları arasında kaydedilen fark, %90 GA (-0,20; 0,17) ile 0,01 olarak saptanmış ve bu değer, klinik benzerliği ortaya koymuştur.

Şekil 2’de görüldüğü gibi, tedaviye göre başlangıca kıyasla DAS28-CRP değişikliğine ilişkin bulgular çalışmanın tamamı süresince yakın bir şekilde örtüşmüştür. Bulgular, etkililiğin çalışma boyunca tutarlı şekilde korunduğunu göstermektedir. İnfliximab tedavisinden AVSOLA[®]’ya tek bir geçiş yapılması, etkililiği etkilememiştir.

Şekil 2. Tedaviye ve Vizite Göre Başlangıca Kıyasla DAS28-CRP Değişikliği – Tüm Çalışma Süresince (ITT Analiz Kümesi)



DAS28-CRP = 28 ekleme hastalık aktivitesi skoru – C reaktif protein; ITT = tedavi yönelimli.

Not: 22. Hafta sonrasına ait özetler için, yalnızca yeniden randomize edilen gönüllüler dahil edilmiştir.

Tablo 5: Tedaviye ve vizite göre Başlangıca kıyasla DAS28-CRP değişikliği – Tüm Çalışma Süresince (ITT Analiz Kümesi)

Ortalamalar arasında başlangıca göre DAS28-CRP değişikliği farkı ^a	2. Hafta	6. Hafta	14. Hafta	22. Hafta	30. Hafta ^b	34. Hafta ^b	38. Hafta ^b	46. Hafta ^b	50. Hafta ^b
	-0,07	0,00	-0,04	-0,01	0,16	0,11	0,06	0,11	-0,00
%90 GA ^a	-0,20; 0,07	-0,17; 0,16	-0,21; 0,14	-0,20; 0,17	-0,08; 0,40	-0,12; 0,35	-0,18; 0,30	-0,14; 0,37	-0,24; 0,24
%95 GA ^a	-0,23; 0,10	-0,20; 0,20	-0,25; 0,17	-0,24; 0,21	-0,13; 0,44	-0,17; 0,40	-0,23; 0,34	-0,19; 0,42	-0,29; 0,29

^a Ortalama fark için nokta tahmini ve %90 ve %95 güven aralıkları (GA), başlangıçtaki DAS28-CRP ve gerçek gruplama faktörleri için ayarlama yapılan bir ANCOVA (kovaryans analizi) modeline dayalıdır.

^b 22. Hafta sonrasına ait özetler için, yalnızca yeniden randomize edilen gönüllüler dahil edilmiştir. İnfliximab/AVSOLA[®] tedavi grubunun verileri bu tabloya dahil edilmemiştir.

DAS28-CRP = 28 ekleme hastalık aktivitesi skoru – C reaktif protein; ITT = tedavi yönelimli; NRI = yanıt vermeyen impütasyonu.

Genel olarak, 22. haftadaki primer etkililik analizinin bulguları AVSOLA[®]'nın infliximab ile benzer etkili olduğunu doğrulamış; ancak, GA değeri önceden belirlenen eşdeğerlik sınırının üst sınır değerini biraz aştığı için, üstünlüğün doğrulanması mümkün olmamıştır. Başlangıç özelliklerindeki hafif dengesizlik için ayarlama yapıldığında, 22. hafta ACR20 yanıtındaki fark daralmış ve önceden belirlenen eşdeğerlik sınırı dahilinde kalmıştır. Tüm zaman noktalarındaki ACR20, ACR50, ACR70 ve DAS28-CRP etkililik verileri birlikte

değerlendirildiğinde, AVSOLA® ve infliximab arasında etkililik bakımından klinik olarak anlamlı fark olmaksızın benzerlik görüldüğü sonucunu desteklemektedir. İnfliximab tedavisinden AVSOLA®'ya tek bir geçiş yapılması da etkililiği etkilememiştir.

İmmünojenisite

Tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi, immünojenisite potansiyeli söz konusudur. İmmünojenisite ölçümünde kullanılan test metodolojisindeki farklılıklar nedeniyle, AVSOLA® ve infliximab veya diğer biyolojikler için farklı çalışmalarda kaydedilen immünojenisite oranlarının doğrudan karşılaştırılması mümkün değildir. 20140111 Çalışmasında, bağlayıcı anti-ilaç antikorlarının (ADA) aktivitesi AVSOLA® ve infliximab uygulanan hastalardan alınan bağlayıcı antikorları tespit edebilen elektrokemilüminesan bazlı köprüleme immünotetik kullanılarak belirlenmiş, nötralizan ADA aktivitesi ise nötralizan antikorları tespit edebilen tek bir AVSOLA® hedef bağlama testi kullanılarak belirlenmiştir.

20140111 Çalışmasında yer alan orta ila şiddetli romatoid artrit hastalarında AVSOLA® antikorları insidansının infliximab ile benzer olduğu saptanmıştır. Başlangıç sonrasında (22 hafta süresince), AVSOLA® tedavi grubundan 149 (%57,1) gönüllüde ve infliximab tedavi grubundan 160 (%60,6) gönüllüde bağlayıcı ADA gelişmesine ilişkin pozitif test sonucu alınmış; bu sonuçların AVSOLA® tedavi grubundaki 18 (%6,9) ve infliximab tedavi grubundaki 12 (%4,5) gönüllü için geçici olduğu (gönüllüye çalışma döneminde test yapılan son zaman noktasında negatif sonuç alındığı) kaydedilmiştir. Başlangıç sonrasında (22 hafta süresince), AVSOLA® tedavi grubundan 47 (%18) gönüllüde ve infliximab tedavi grubundan 55 (%20,8) gönüllüde nötralizan ADA gelişmesine ilişkin pozitif test sonucu alınmış; bu sonuçların AVSOLA® tedavi grubundaki 5 (%1,9) ve infliximab tedavi grubundaki 3 (%1,1) gönüllü için geçici olduğu (gönüllüye çalışma döneminde test yapılan son zaman noktasında negatif sonuç alındığı) kaydedilmiştir.

Çalışmanın 22. haftasından sonra, toplam 66 (%35,5) gönüllüde (AVSOLA®/AVSOLA® tedavi grubunda 29 [%30,2] infliximab/infliximab tedavi grubunda 19 [%42,2] ve infliximab/AVSOLA® tedavi grubuna 18 [%40]) bağlayıcı ADA gelişmesine ilişkin pozitif test sonucu alınmıştır. Bu sonuçların, AVSOLA®/AVSOLA® tedavi grubundaki 8 gönüllü [%8,3] infliximab/infliximab tedavi grubundaki 7 gönüllü [%15,6] ve infliximab/AVSOLA® tedavi grubundaki 9 [%20] gönüllü için geçici olduğu (gönüllüye çalışma döneminde test yapılan son zaman noktasında negatif ADA sonucu alındığı) kaydedilmiştir.

İmmünojenisite tetkikinin sonuçları büyük ölçüde test yönteminin duyarlılığı ile özgüllüğüne bağlıdır ve örnek işleme, örnek alma zamanı, eşzamanlı tedaviler ve altta yatan hastalık gibi birçok faktörden etkilenebilir. Bu nedenle, AVSOLA® antikorlarının insidansı ile diğer ürünlere karşı gelişen antikorlara ilişkin insidansların karşılaştırılması yanlış yönlendirmeye neden olabilir.

İnfliximab etkililik verileri:

Yetişkinlerde romatoid artrit

İnfliximabın etkililiği referans niteliğindeki iki çok-merkezli, randomize, çift-kör klinik çalışmada değerlendirilmiştir: ATTRACT ve ASPIRE. Her iki çalışmada da folik asit, oral kortikosteroidler (≤ 10 mg/gün) ve/veya non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAİ'ler) stabil dozlarının eş zamanlı kullanımına izin verilmiştir.

Primer sonlanım noktaları Amerikan Romatoloji Akademisi'nin kriterlerine (ATTRACT'de ACR20, ASPIRE için landmark ACR-N) göre değerlendirilen semptom ve bulgularda azalma, yapısal eklem hasarının önlenmesi ve fiziksel fonksiyonda iyileşmedir. Semptom ve bulgularda azalma hem hassas hem de şiş eklem sayılarında ve aynı zamanda aşağıdaki 5 kriterden 3'ünde en az %20 iyileşme (ACR20) olarak tanımlanmıştır: (1) hekimin genel değerlendirmesi, (2) hastanın genel değerlendirmesi, (3) fonksiyon/işlev kaybı ölçümü, (4) görsel analog ağrı ölçeği ve (5) eritrosit sedimentasyon hızı veya C-reaktif protein. ACR-N ACR20 ile aynı kriterleri kullanır ve şiş eklem sayısında, hassas eklem sayısında en düşük yüzde iyileşme ve ACR yanıtının geri kalan 5 bileşenin medyan değeri dikkate alınarak hesaplanır. Her iki elde ve ayaklarda yapısal eklem hasarı (erozyonlar ve eklem aralığında daralma) toplam van der Heijde-modifiye Sharp skorunda (0-440) başlangıca göre değişikliklerle ölçülmüştür. Sağlık Değerlendirmesi Anketi (HAQ; 0-3 puanlık ölçek) fiziksel fonksiyonda hastaların başlangıç skorlarına göre zaman içinde ortalama değişimi ölçmek amacıyla kullanılmıştır.

ATTRACT çalışması metotreksat tedavisine rağmen aktif romatoid artritli olan 428 hastayı içeren plasebo-kontrollü bir çalışmada 30, 54 ve 102. haftalardaki yanıtları değerlendirmiştir. Hastaların yaklaşık %50'si fonksiyon Sınıfı III olarak sınıflandırılmıştır. Hastalar 0, 2 ve 6. haftalarda ve ardından 4 veya 8 haftada bir plasebo, 3 mg/kg veya 10 mg/kg infliximab almıştır. Tüm hastalar çalışmaya alınmadan önce en az 6 ay boyunca stabil metotreksat dozları (medyan 15 mg/hafta) almıştı ve çalışma süresince stabil dozlara devam etmeleri gerekiyordu.

54. haftadaki sonuçlar (ACR20, toplam van der Heijde-modifiye Sharp skoru ve HAQ) Tablo 6'da gösterilmektedir. Tüm infliximab gruplarında 30. ve 54. haftalarda tek başına metotreksata kıyasla daha yüksek derecelerde klinik yanıt (ACR50 ve ACR70) gözlenmiştir. Tüm infliximab gruplarında 54. haftada yapısal eklem hasarının (erozyonlar ve eklem aralığında daralma) ilerleme hızında azalma gözlenmiştir (Tablo 6).

54. haftada gözlenen etkiler 102. haftanın sonuna kadar korunmuştur. Tedaviyi bırakan bazı hastalar olduğundan infliximab ile tek başına metotreksat grubu arasında etki büyüklüğü bakımından fark belirlenmemektedir.

Tablo 6: 54. Haftada ACR20, Yapısal Eklem Hasarı ve Fiziksel Fonksiyon Üzerindeki Etkiler, ATTRACT

		infliximab ^b				
	Kontrol ^a	8 haftada bir 3 mg/kg	4 haftada bir 3 mg/kg	8 haftada bir 10 mg/kg	4 haftada bir 10 mg/kg	Tüm infliximab ^b
ACR20 yanıtına sahip olan hastalar/Değerlendirilen hastalar (%)	15/88 (%17)	36/86 (%42)	41/86 (%48)	51/87 (%59)	48/81 (%59)	176/340 (%52)
Toplam skor ^d (van der Heijde-modifiye Sharp skoru)						
Başlangıca göre değişim (Ortalama ± SDC)	7 ± 10,3	1,3 ± 6	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9

	infiximab ^b					
	Kontrol ^a	8 haftada bir 3 mg/kg	4 haftada bir 3 mg/kg	8 haftada bir 10 mg/kg	4 haftada bir 10 mg/kg	Tüm infiximab ^b
Medyan (İnterkuartil aralık)	4,0 (0,5; 9,7)	0,5 (-1,5; 3)	0,1 (-2,5; 3)	0,5 (-1,5; 2)	-0,5 (-3,0; 1,5)	0 (-1,8; 2)
Kötüleşme olmayan hastalar/ Değerlendirilen hastalar(%) ^c	13/64 (%20)	34/71 (%48)	35/71 (%49)	37/77 (%48)	44/66 (%67)	150/285 (%53)
Zaman içinde başlangıca göre HAQ değişimi ^c (değerlendirilen hastalar)	87	86	85	87	81	339
Ortalama ± SD ^c	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4
^a Kontrol = Tüm hastalarda çalışmaya alınmadan önce 6 ay süreyle stabil metotreksat dozlarıyla tedaviye rağmen aktif RA mevcuttu ve çalışma boyunca hastaların stabil dozlara devam etmeleri gerekiyordu. Oral kortikosteroidler (≤ 10 mg/gün) ve/veya NSAİİ'lerin stabil dozlarının eş zamanlı kullanımına izin verilmiş ve folat takviyesi verilmiştir. ^b Tüm infiximab dozları metotreksat ve folat ile birlikte verilmiş ve bazı hastalarda kortikosteroidler ve/veya NSAİİ'ler ile eş zamanlı verilmiştir ^c p < 0,001, kontrole göre her bir infiximab tedavi grubu için ^d Daha yüksek değerler daha fazla eklem hasarını gösterir. ^e HAQ = Sağlık Değerlendirme Anketi; daha yüksek değerler daha az işlev kaybını gösterir.						

ASPIRE çalışması erken evre (hastalık süresi ≤ 3 yıl, medyan 0,6 yıl) aktif romatoid artriti (medyan şiş ve hassas eklem sayısı sırasıyla 19 ve 31) olan ve daha önce metotreksat kullanmamış 1004 hastanın 54. haftadaki yanıtını değerlendirmiştir. Tüm hastalar 0, 2 ve 6. haftalarda ve ardından 8 haftada bir metotreksat (8. haftada 20 mg/hafta dozuna optimize edilmiştir) ile plasebo, 3 mg/kg veya 6 mg/kg infiximab almıştır. 54. haftadaki sonuçlar Tablo 7'de gösterilmektedir.

54 hafta tedaviden sonra, ACR20, 50 ve 70 yanıtına ulaşan hastaların oranıyla ölçüldüğü gibi, infiximab + metotreksatın her iki dozu semptom ve bulgularda tek başına metotreksata kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha büyük iyileşme sağlamıştır.

ASPIRE'da hastaların %90'dan fazlasında en az iki değerlendirilebilir röntgen mevcuttur.

İnfiximab + metotreksat gruplarında 30. ve 54. haftalarda yapısal hasarın ilerleme hızında tek başına metotreksata göre azalma gözlenmiştir.

Tablo 7: 54. Haftada ACR-N, Yapısal Eklem Hasarı ve Fiziksel Fonksiyon Üzerindeki Etkiler, ASPIRE

	İnfiximab + MTX			
	Plasebo + MTX	3 mg/kg	6 mg/kg	Kombine
Randomize edilen hastalar	282	359	363	722
ACR'de yüzde iyileşme				
Ortalama ± SD ^a	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Toplam van der Heijde-modifiye Sharp skorunda				

	Plasebo + MTX	İnfliximab + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Kombine
başlangıca göre değişim ^b				
Ortalama ± SD ^a	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Medyan	0,43	0	0	0
HAQ'da başlangıca göre zaman içinde (30.haftadan 54.haftaya kadar ortalama) iyileşme ^c				
Ortalama ± SD ^d	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65
^a p < 0,001, kontrole göre her bir infliximab tedavi grubu için. ^b Daha yüksek değerler daha fazla eklem hasarını gösterir. ^c HAQ = Sağlık Değerlendirme Anketi; daha yüksek değerler daha az işlev kaybını gösterir. ^d plasebo + MTX'e göre 3 mg/kg ve 6 mg/kg tedavi grupları için sırasıyla p = 0,030 ve < 0,001.				

Romatoid artritte doz titrasyonunu destekleyen veriler ATTRACT, ASPIRE ve START çalışmalarından gelmektedir. START randomize, çok-merkezli, çift-kör, 3 kollu, paralel gruplu bir güvenlilik çalışmasıydı. Çalışmanın kollarından birinde (grup 2, n = 329), yanıt yetersiz olan hastaların 1,5 mg/kg'lık artışlarla dozu 3 mg/kg'dan 9 mg/kg'a kadar titre etmelerine izin verilmiştir. Bu hastaların çoğu (%67) herhangi bir doz titrasyonuna ihtiyaç duymamıştır. Bir doz titrasyonuna gereksinimi olan hastalardan %80'i klinik yanıtı ulaştı ve bunların çoğunluğu (%64) dozda sadece bir kez 1,5 mg/kg'lık ayarlama yapmıştır.

Yetişkinlerde Crohn hastalığı

Orta derecede ve şiddetli aktif Crohn hastalığında indüksiyon tedavisi

Randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü bir doz-yanıt çalışmasında tek doz infliximab ile tedavinin etkililiği aktif Crohn hastalığı (Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI) $\geq 220 \leq 400$) olan 108 hastada değerlendirilmiştir. Bu 108 hastadan 27'si infliximabın önerilen dozuyla (5 mg/kg) tedavi edilmiştir. Tüm hastalar önceki konvansiyonel tedavilere yetersiz yanıt yaşamıştır. Konvansiyonel tedavilerin stabil dozlarının eş zamanlı kullanımına izin verilmiş ve hastaların %92'si bu tedavileri almaya devam etmiştir.

Primer sonlanım noktası klinik yanıtı ulaşan hastaların oranıydı; klinik yanıt 4. haftadaki değerlendirmede CDAI'de başlangıca göre ≥ 70 puan azalma olması ve tıbbi ürünlerin kullanımında artış veya Crohn hastalığı için cerrahi olmaması şeklinde tanımlanmıştır. Dördüncü haftada yanıt veren hastalar 12. haftaya kadar izlenmiştir. Sekonder sonlanım noktaları 4. haftada klinik remisyona (CDAI < 150) ulaşan hastaların oranı ve zaman içinde klinik yanıtıdır.

4. haftada, tek doz uygulandıktan sonra, 5 mg/kg dozunda infliximab ile tedavi edilen 27 hastadan 22'si (%81) klinik yanıtı ulaşırken, plasebo tedavisi alan 25 hastadan 4'ü (%16) klinik yanıtı ulaşmıştır (p < 0,001). Ayrıca 4. haftada, infliximab ile tedavi edilen 27 hastadan 13'üne (%48) karşılık plasebo tedavisi alan 25 hastadan 1'i (%4) klinik remisyona (CDAI < 150) ulaşmıştır. Yanıt 2 hafta içinde gözlenmiş ve maksimum yanıt 4 haftada gerçekleşmiştir. 12. haftadaki son gözlemede infliximab ile tedavi edilen 27 hastadan 13'ünde (%48) yanıt hala devam etmektedir.

Yetişkinlerde orta derecede ve şiddetli aktif Crohn hastalığında idame tedavisi

Tekrarlanan infliximab infüzyonlarının etkililiği 1 yıllık bir klinik çalışmada (ACCENT I) incelenmiştir. Orta derecede ve şiddetli aktif Crohn hastalığı ($220 \leq \text{CDAI} \leq 400$) olan toplam 573 hasta 0. haftada 5 mg/kg'lık tek bir infüzyon almıştır. Çalışmaya dahil edilen 580

hastadan 178'i (%30,7) endikasyonda tanımlanan popülasyona karşılık gelen “şiddetli hastalığa sahip olan hastalar” olarak tanımlanmıştır (CDAI skoru >300 ve eş zamanlı kortikosteroid ve/veya immün supresif ilaçlar) (bkz. Bölüm 4.1). İkinci haftada tüm hastalar klinik yanıt yönünden değerlendirilmiş ve 3 tedavi grubundan 1'ine randomize edilmiştir: bir plasebo idame grubu, 5 mg/kg idame grubu ve 10 mg/kg idame grubu. Üç grubun hepsi 2. ve 6. haftalarda ve ardından 8 haftada bir tekrarlı infüzyonlar almıştır.

Randomize edilen 573 hastadan 335'i (%58) 2. haftada klinik yanıtı ulaşmıştır. Bu hastalar 2. haftada yanıt verenler olarak sınıflanmış ve primer analize dahil edilmiştir (bkz. Tablo 8). 2. haftada yanıt vermeyenler olarak sınıflanan hastalardan, plasebo idame grubundakilerin %32'si (26/81) ve infliximab grubundakilerin %42'si (68/163) 6. haftada klinik yanıtı ulaşmıştır. 6. haftadan sonra gruplar arasında geç yanıt veren hastaların sayısı bakımından hiçbir fark yoktur.

Eş primer sonlanım noktaları 30. haftada klinik remisyonda (CDAI < 150) olan hastaların oranı ve 54. haftanın sonuna dek yanıt kaybına kadar geçen zamandı. Kortikosteroid azaltımına 6. haftadan sonra izin verilmiştir.

Tablo 8: Yanıt ve remisyon oranı üzerindeki etkiler, ACCENT I verileri (2. haftada yanıt veren hastalar)

	ACCENT I (2.haftada yanıt verenler) Hastaların %'si		
	Plasebo İdame (n = 110)	İnfliximab İdame 5 mg/kg (n = 113) (p değeri)	İnfliximab İdame 10 mg/kg (n = 112) (p değeri)
54.haftaya dek yanıt kaybına kadar geçen medyan süre	19 hafta	38 hafta (0,002)	> 54 hafta (< 0,001)
30. Hafta			
Klinik Yanıt ^a	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Klinik Remisyon	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Steroidsiz Remisyon	10,7 (6/56)	31 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
54. Hafta			
Klinik Yanıt ^a	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Klinik Remisyon	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Devam Eden Steroidsiz Remisyon	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

^a CDAI'de \geq %25 ve \geq 70 puan azalma.
^b Başlangıçta kortikosteroid alan hastalarda 54. haftadan önceki 3 ayda kortikosteroidlerin alınmaması ve hem 30. hem de 54. haftalarda CDAI < 150.

14. haftadan itibaren, tedaviye yanıt vermiş ancak daha sonra elde ettikleri klinik faydayı kaybeden hastaların ilk başta randomize edildikleri dozdan 5 mg/kg daha yüksek olan infliximab dozuna geçmelerine izin verilmiştir. İnfliximab 5 mg/kg idame tedavisine 14.

haftadan sonra klinik yanıt kaybı yaşayan hastaların %89'u (50/56 infliximab 10 mg/kg tedavisine yanıt vermiştir.

30. ve 54. haftalarda plasebo idame grubuna kıyasla infliximab idame gruplarında yaşam kalitesi ölçütlerinde iyileşme, hastalık nedeniyle hastaneye yatışlarda ve kortikosteroid kullanımında azalma görülmüştür.

AZA ile birlikte veya AZA olmaksızın infliximab orta derecede ve şiddetli Crohn hastalığı ($220 \leq \text{CDAI} \leq 450$) olan, daha önce biyolojik ajanlar ve immün supresif ilaçlar kullanmamış ve medyan hastalık süresi 2,3 yıl olan 508 yetişkin hastada yürütülen randomize, çift-kör, aktif karşılaştırmalı bir çalışmada (SONIC) değerlendirilmiştir. Başlangıçta hastaların %27,4'ü sistemik kortikosteroidler, %14,2'si budesonid ve %54,3'ü 5-ASA bileşikleri alıyordu. Hastalar AZA monoterapisi, infliximab monoterapisi veya infliximab ile AZA kombine tedavisi almak üzere randomize edilmiştir. İnfliximab 0, 2 ve 6. haftalarda ve ardından 8 haftada bir 5 mg/kg dozuyla uygulanmıştır. AZA günde 2,5 mg/kg dozunda verilmiştir.

Çalışmanın primer sonlanım noktası 26. haftada kortikosteroidsiz klinik remisyondur ve klinik remisyonda ($\text{CDAI} < 150$) olan ve en az 3 hafta boyunca günde >6 mg dozunda oral sistemik kortikosteroidler (prednizon veya eşdeğeri) veya budesonid almayan hastalar olarak tanımlanmıştır. Sonuçlar için bkz. Tablo 9. 26. haftada mukoza iyileşmesi olan hastaların oranları infliximab + AZA kombinasyon grubu (%43,9, $p < 0,001$) ve infliximab monoterapi grubunda (%30,1, $p = 0,023$) AZA monoterapi grubuna (%16,5) göre anlamlı olarak daha yüksektir.

Tablo 9: 26. haftada kortikosteroidsiz klinik remisyona ulaşan hastaların yüzdesi, SONIC

	AZA Monoterapisi	İnfliximab Monoterapisi	İnfliximab + AZA Kombine Tedavisi
26. Hafta			
Randomize edilen tüm hastalar	%30 (51/170)	%44,4 (75/169) ($p = 0,006$)*	%56,8 (96/169) ($p < 0,001$)*

* P değerleri AZA monoterapisine göre her bir infliximab tedavi grubunu temsil eder.

50.haftada da kortikosteroidsiz klinik remisyona ulaşmada benzer eğilimler gözlenmiştir. Ayrıca, infliximab ile IBDQ ile ölçülen yaşam kalitesinde iyileşme gözlenmiştir.

Fistülizan aktif Crohn hastalığında indüksiyon tedavisi

Etkililik fistülizan Crohn hastalığı olup en az 3 aydır fistülleri olan 94 hastada yürütülen randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 31'i infliximab 5 mg/kg ile tedavi edilmiştir. Hastaların yaklaşık %93'ü daha önce antibiyotik veya immün supresif tedavi almıştır.

Konvansiyonel ilaçların stabil dozlarının eş zamanlı kullanımlarına izin verilmiş ve hastaların %83'ü bu ilaçlardan en az birini almaya devam etmiştir. Hastalar 0, 2 ve 6. haftalarda plasebo veya infliximabın üç dozunu almıştır. Hastalar 26 haftaya kadar izlenmiştir. Primer sonlanım noktası tıbbi ürünlerin kullanımında artış veya Crohn hastalığı için cerrahi olmaksızın, en az iki ardışık vizitte (4 hafta arayla) hafif kompresyonla boşalan fistüllerin sayısında başlangıca göre \geq %50 azalma şeklinde tanımlanan klinik yanıtı ulaşan hastaların oranıdır.

5 mg/kg doz rejimiyle infliximab tedavisi alan hastaların %68'ine (21/31) karşılık plaseboyla tedavi edilen hastaların %26'sı (8/31) klinik yanıtı ulaşmıştır (p = 0,002). İnfliximab tedavisi alan grupta yanıt başlangıcına kadar geçen medyan süre 2 haftadır. Ayrıca, infliximab tedavisi alan hastaların %55'inde tüm fistüllerin kapandığı gözlenirken plasebo tedavisi alan hastalarda bu oran %13'tür (p = 0,001).

Fistülizan aktif Crohn hastalığında idame tedavisi

Fistülizan Crohn hastalığı olan hastalarda tekrarlı infliximab infüzyonlarının etkililiği 1 yıllık bir klinik çalışmada (ACCENT II) incelenmiştir. Toplam 306 hasta 0, 2 ve 6. haftalarda infliximabın 5 mg/kg'ın üç dozunu almıştır. Başlangıçta hastaların %87'sinde perianal fistüller, %14'ünde abdominal fistüller ve %9'unda rektovajinal fistüller vardı. Medyan CDAI skoru 180'di. 14. haftada 282 hasta klinik yanıt yönünden değerlendirilmiş ve 46. haftanın sonuna kadar 8 haftada bir plasebo veya 5 mg/kg infliximab almak üzere randomize edilmiştir.

14. haftada yanıt veren hastalar (195/282) primer sonlanım noktası (randomizasyondan yanıt kaybına kadar geçen zaman) yönünden analiz edilmiştir (bkz. Tablo 10). Kortikosteroid azaltımına 6. haftadan sonra izin verilmiştir.

Tablo 10: Yanıt oranı üzerindeki etkiler, ACCENT II verileri (14. haftada yanıt veren hastalar)

	ACCENT II 14.haftada yanıt verenler)		
	Plasebo İdame (n = 110)	İnfliximab İdame 5 mg/kg (n = 96)	p-değeri
54.haftanın sonuna dek yanıt kaybına kadar geçen medyan süre	14 hafta	> 40 hafta	< 0,001
54. Hafta			
Fistül Yanıtı (%) ^a	23,5	46,2	0,001
Tam Fistül Yanıtı (%) ^b	19,4	36,3	0,009
^a ≥ 4 haftalık dönemde boşalan fistüllerin sayısında başlangıca göre ≥ %50 azalma. ^b Boşalan herhangi bir fistül yok.			

22. haftadan itibaren, tedaviye başlangıçta yanıt veren ve daha sonra yanıt kaybı yaşayan hastaların ilk başta randomize edildikleri dozdan 5 mg/kg daha yüksek infliximab dozuyla 8 haftada bir aktif tekrar tedavisine geçmelerine izin verilmiştir. 22. haftadan sonra fistül yanıtı kaybı nedeniyle geçiş yapan infliximab 5 mg/kg grubundaki hastalardan %57'si (12/21) 8 haftada bir infliximab 10 mg/kg ile tekrarlanan tedaviye yanıt vermiştir.

54. haftanın sonuna kadar tüm fistülleri devamlı kapalı kalan hastaların oranı, proktalji, apseler gibi semptomlar veya tedavi döneminde yeni fistüller gelişen hastaların sayısı bakımından plasebo ve infliximab arasında anlamlı fark yoktur.

Sekiz haftada bir infliximab idame tedavisi hastalık nedeniyle hastaneye yatışları ve cerrahileri plaseboya göre anlamlı düzeyde azaltmıştır. Ek olarak, kortikosteroid kullanımında azalma ve yaşam kalitesinde iyileşmeler gözlenmiştir.

Yetişkinlerde ülseratif kolit

İnfliximabın güvenliliği ve etkililiği orta derecede ve şiddetli aktif ülseratif koliti olan (Mayo skoru 6-12; Endoskopi alt skoru ≥ 2) ve konvansiyonel tedavilere [oral kortikosteroidler, aminosalisilatlar ve/veya immünomodülatörler (6-MP, AZA)] yetersiz yanıt vermiş yetişkin hastalarda yürütülen iki (ACT 1 ve ACT 2) randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Oral aminosalisilatlar, kortikosteroidler ve/veya immünomodülatör ajanların stabil dozlarının eş zamanlı kullanımına izin verilmiştir. Her iki çalışmada da hastalar 0, 2, 6, 14 ve 22. haftalarda ve ACT 1’de 30, 38 ve 46. haftalarda plasebo, 5 mg/kg infliximab veya 10 mg/kg infliximab almak üzere randomize edilmiştir. Kortikosteroid azaltımına 8. haftadan sonra izin verilmiştir.

Tablo 11: 8. ve 30. haftalarda klinik yanıt, klinik remisyon ve mukoza iyileşmesi üzerindeki etkiler. ACT 1 ve 2’nin kombine verileri

	Plasebo	İnfliximab		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Kombine
Randomize edilen hastalar	244	242	242	484
Klinik yanıtı ulaşılmış ve klinik yanıtı devam eden hastaların yüzdesi				
8.haftada klinik yanıt ^a	%33,2	%66,9	%65,3	%66,1
30.haftada klinik yanıt ^b	%27,9	%49,6	%55,4	%52,5
Devam eden yanıt (hem 8.haftada hem de 30.haftada klinik yanıt) ^a	%19,3	%45	%49,6	%47,3
Klinik remisyonuna ulaşılmış ve klinik remisyonu devam eden hastaların yüzdesi				
8.haftada klinik remisyon ^a	%10,2	%36,4	%29,8	%33,1
30.haftada klinik remisyon ^b	%13,1	%29,8	%36,4	%33,1
Devam eden yanıt (hem 8.haftada hem de 30.haftada klinik yanıt) ^a	%5,3	%19	%24,4	%21,7
Mukoza iyileşmesi olan hastaların yüzdesi				
8.haftada mukozal iyileşme ^a	%32,4	%61,2	%60,3	%60,7
30.haftada mukozal iyileşme ^a	%27,5	%48,3	%52,9	%50,6

^a Plaseboya göre her bir infliximab tedavi grubu için $p < 0,001$.

54. haftanın sonuna kadar infliximabın etkinliği ACT 1 çalışmasında değerlendirilmiştir. 54. haftada, kombine infliximab tedavi grubundaki hastaların %44,9’una karşılık plasebo tedavi grubunun %19,8’inde klinik yanıt mevcuttur ($p < 0,001$). 54. haftada kombine infliximab tedavi grubundaki hastalarda klinik remisyon ve mukoza iyileşmesi yaşayanların oranı plasebo tedavi grubuna göre daha yüksektir (sırasıyla %34,6’ya karşı. %16,5, $p < 0,001$ ve %46,1’e karşı %18,2, $p < 0,001$). 54. haftada kombine infliximab tedavi grubunda yanıtı ve remisyonu devam eden hastaların oranları plasebo tedavi grubuna göre daha yüksektir (sırasıyla %37,9’a karşı %14, $p < 0,001$ ve %20,2’ye karşı %6,6, $p < 0,001$).

Kombine infliximab tedavi grubunda hem 30. haftada (%22,3’e karşı %7,2, $p < 0,001$, havuzlanmış ACT 1 ve ACT 2 verileri) hem de 54. haftada (%21’e karşı %8,9, $p = 0,022$, ACT1 verileri) plasebo tedavi grubuna kıyasla hastaların daha yüksek bir oranı klinik remisyonunda kalmaya devam ederek kortikosteroidleri kesebilmiştir.

ACT 1 ve ACT 2 çalışmalarının havuzlanmış verilerinin başlangıçtan 54. haftanın sonuna kadar yapılan analizi infliximab tedavisiyle ülseratif kolitle ilişkili hastaneye yatışlarda ve

cerrahi prosedürlerde azalmayı göstermiştir. 5 mg/kg ve 10 mg/kg infliximab tedavi gruplarında ülseratif kolitle ilişkili hastaneye yatışların sayısı plasebo grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktür (100 hasta yılı başına ortalama hospitalizasyon sayısı: 21 ve 19'a karşı plasebo grubunda 40; sırasıyla $p = 0,019$ ve $p = 0,007$). 5 mg/kg ve 10 mg/kg infliximab tedavi gruplarında ülseratif kolitle ilişkili cerrahi prosedürlerin sayısı da plasebo grubuna göre daha düşüktür (100 hasta yılı başına cerrahi prosedürlerin ortalama sayısı: 22 ve 19'a karşı 34; sırasıyla $p = 0,145$ ve $p = 0,022$).

Çalışma ajanının ilk infüzyonundan sonraki 54 hafta içinde herhangi bir zamanda kolektomi yapılan hastaların oranı ACT 1 ve ACT 2 çalışmaları ve uzatmalarında kaydedilmiş ve havuzlanmıştır. 5 mg/kg infliximab grubunda (28/242 veya %11,6 [p anlamlı değil]) ve 10 mg/kg infliximab grubunda (18/242 veya %7,4 [$p = 0,011$]) kolektomi yapılan hastaların sayısı plasebo grubuna göre daha azdır (36/244; %14,8).

Kolektomi insidansında azalma intravenöz kortikosteroidlere yanıt vermeyen ve bu nedenle kolektomi için daha yüksek risk taşıyan orta derecede ve şiddetli aktif ülseratif kolitli, hastanede yatan hastalarda ($n = 45$) yürütülen başka bir randomize, çift-kör çalışmada (C0168Y06) da incelenmiştir. 5 mg/kg infliximabın tek dozunu alan hastalarda plaseboya kıyasla (sırasıyla %29,2 ve %66,7, $p = 0,017$) çalışma infüzyonundan sonraki 3 ay içinde anlamlı olarak daha az sayıda kolektomi gerçekleşmiştir.

ACT 1 ve ACT 2'de, infliximab yaşam kalitesini iyileştirmiştir; bu iyileşme hem hastalığa spesifik bir ölçüt olan IBDQ'da istatistiksel olarak anlamlı iyileşme hem de genel 36 maddeli kısa form SF-36 anketinde iyileşmeyle doğrulanmıştır.

Yetişkinlerde ankilozan spondilit

Infliximabın etkililiği ve güvenliliği aktif ankilozan spondilitli (Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivite İndeksi [BASDAI] skoru ≥ 4 ve omurga ağrısı 1-10 puanlık ölçekte ≥ 4) hastalarda yürütülen iki çok-merkezli, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir.

Üç aylık çift-kör bir fazı olan ilk çalışmada (P01522) 70 hasta 0, 2 ve 6. haftalarda 5 mg/kg infliximab veya plasebo almıştır (her grupta 35 hasta). 12. haftada plasebo hastaları 54. haftaya kadar 6 haftada bir uygulanan infliximab 5 mg/kg'a geçmiştir. Çalışmanın birinci yılından sonra 53 hasta 102. haftaya kadar açık etiketli uzatma çalışmasına devam etmiştir.

İkinci klinik çalışmada (ASSERT), 279 hasta 0, 2 ve 6. haftalarda ve ardından 24. haftaya kadar 6 haftada bir plasebo (Grup 1, $n = 78$) veya 5 mg/kg infliximab (Grup 2, $n = 201$) almak üzere randomize edilmiştir. Daha sonra tüm hastalar 96. haftaya kadar 6 haftada bir infliximaba devam etmiştir. Grup 1 5 mg/kg infliximab almıştır. Grup 2'de 36. haftadaki infüzyondan itibaren, ardışık 2 vizitte BASDAI skoru ≥ 3 olan hastalar 96. haftanın sonuna kadar 6 haftada bir 7,5 mg/kg infliximab almıştır.

ASSERT'de semptom ve bulgularda iyileşme 2. hafta gibi erken bir zamanda gözlenmiştir. 24. haftada, ASAS 20 yanıtı veren hastaların sayısı plasebo grubunda 15/78 (%19) ve 5 mg/kg infliximab grubunda 123/201'di (%61) ($p < 0,001$). Grup 2'de 6 haftada bir 5 mg/kg dozuna devam eden 95 hasta vardır. 102. haftada infliximab tedavisine devam eden 80 hasta vardı ve bu hastaların 71'i (%89) ASAS 20 yanıtına sahiptir.

P01522'de de semptom ve bulgularda iyileşme 2. hafta gibi erken bir zamanda gözlenmiştir.

12. haftada BASDAI 50 yanıtı veren hastaların sayısı plasebo grubunda 3/35 (%9) ve 5 mg/kg grubunda 20/35'dir (%57) ($p < 0,01$). Grup 2'de 6 haftada bir 5 mg/kg dozuna devam eden 53 hasta vardır. 102. haftada infliximab tedavisine devam eden 49 hasta vardı ve bu hastaların 30'u (%61) BASDAI 50 yanıtına sahiptir.

Her iki çalışmada BASFI ve SF-36'nın fiziksel bileşen skoruyla ölçülen fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesi de anlamlı düzeyde iyileşmiştir.

Yetişkinlerde psoriyatik artrit

Etkililik ve güvenilirlik aktif psoriyatik artritli hastalarda yürütülen iki çok-merkezli, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir.

İlk klinik çalışmada (IMPACT) infliximabın etkililiği ve güvenliliği aktif poliartiküler psoriyatik artritli 104 hastada incelenmiştir. 16 haftalık çift-kör fazda hastalar 0, 2, 6 ve 14. haftalarda (her grupta 52 hasta) 5 mg/kg infliximab veya plasebo almıştır. 16. haftadan itibaren, plasebo alan hastalar infliximaba geçmiş ve daha sonra tüm hastalar 46. haftaya kadar 8 haftada bir 5 mg/kg infliximab almıştır. Çalışmanın ilk yılından sonra 78 hasta 98. haftaya kadar açık etiketli uzatma çalışmasına devam etmiştir.

İkinci klinik çalışmada (IMPACT 2) infliximabın etkililiği ve güvenliliği aktif psoriyatik artritli (≥ 5 şiş eklem ve ≥ 5 hassas eklem) olan 200 hastada incelenmiştir. Hastaların %46'sı metotreksatın stabil dozlarına (≤ 25 mg/hafta) devam etmiştir. 24 haftalık çift-kör fazda hastalar 0, 2, 6, 14 ve 22. haftalarda (her grupta 100 hasta) 5 mg/kg infliximab veya plasebo almıştır. 16. haftada, hem şiş hem de hassas eklem sayılarında başlangıça göre $< \%10$ iyileşme olan 47 plasebo hastası infliximab indüksiyonuna geçirilmiştir (erken kaçış). Plaseboyla tedavi edilen tüm hastalar 24. haftada infliximab indüksiyonuna geçmiştir. Dozaj tüm hastalarda 46. haftanın sonuna kadar devam etmiştir.

IMPACT ve IMPACT 2'nin ana etkililik sonuçları aşağıda Tablo 12'de gösterilmektedir:

Tablo 12: IMPACT ve IMPACT 2'de ACR ve PASI üzerindeki etkiler

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Plasebo (16.hafta)	İnfliximab (16.hafta)	İnfliximab (98.hafta)	Plasebo (24.hafta)	İnfliximab (24.hafta)	İnfliximab (54.hafta)
Randomize edilen hastalar	52	52	N/A ^a	100	100	100
ACR yanıtı (hastaların %'si)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR 20 yanıtı*	5 (%10)	34 (%65)	48 (%62)	16 (%16)	54 (%54)	53 (%53)
ACR 50 yanıtı*	0 (%0)	24 (%46)	35 (%45)	4 (%4)	41 (%41)	33 (%33)
ACR 70 yanıtı*	0 (%0)	15 (%29)	27 (%35)	2 (%2)	27 (%27)	20 (%20)
PASI yanıtı (hastaların %'si)						
N				87	83	82
PASI 75 yanıtı**				1 (%1)	50 (%60)	40 (%48,8)

* ITT-analizi; eksik verileri olan hastalar bu analize yanıtız hastalar olarak dahil edilmiştir.

^a IMPACT'in 98. hafta verileri hem plasebodan geçiş yapan hastaları hem de açık etiketli uzatmaya giren infliximab hastalarını içerir.

^b IMPACT'de başlangıçta PASI $\geq 2,5$ olan hastalara ve IMPACT 2'de başlangıçta vücut yüzey alanının $\geq \%3$ 'ünde ciltte psoriyazis tutulumu olan hastalara dayanır.

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Plasebo (16.hafta)	İnfliximab (16.hafta)	İnfliximab (98.hafta)	Plasebo (24.hafta)	İnfliximab (24.hafta)	İnfliximab (54.hafta)
** IMPACT’de düşük hasta sayısı (N) nedeniyle PASI 75 yanıtı dahil edilmemiştir; IMPACT 2’de 24. haftada plaseboya göre infliximab için p < 0,001.						

IMPACT ve IMPACT 2’de klinik yanıtlar 2. hafta gibi erken bir zamanda gözlenmiş ve sırasıyla 98. hafta ve 54. haftaya kadar devam etmiştir. Etkililik eş zamanlı metotreksat kullanımı varlığında veya yokluğunda gösterilmiştir. İnfliximab ile tedavi edilen hastalarda psoriyatik artritte karakteristik periferik aktivite parametrelerinde (örn. şiş eklemlerin sayısı, ağrılı/hassas eklemlerin sayısı, daktilit ve entezopati varlığı) azalmalar görülmüştür.

IMPACT 2’de radyografik değişiklikler değerlendirilmiştir. Eller ve ayakların röntgenleri başlangıçta, 24. haftada ve 54. haftada çekilmiştir. İnfliximab tedavisi 24. haftadaki primer sonlanım noktasında plasebo tedavisine kıyasla periferik eklem hasarının ilerleme hızını yavaşlatmıştır; bu iyileşme toplam modifiye vdH-S skorunda başlangıca göre değişimle ölçülmüştür (ortalama \pm SD skor plasebo grubunda $0,82 \pm 2,62$ ve infliximab grubunda $-0,70 \pm 2,53$; p < 0,001). İnfliximab grubunda toplam modifiye vdH-S skorunda başlangıca göre ortalama değişim 54. haftada 0’ın altında kalmıştır.

İnfliximab tedavisi alan hastalar HAQ ile değerlendirilen fiziksel fonksiyonda anlamlı iyileşme sergilemiştir. IMPACT 2’de SF-36’nın fiziksel ve zihinsel bileşen özet skorlarıyla ölçülen sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde de anlamlı iyileşmeler gösterilmiştir.

Yetişkinlerde psoriyazis

İnfliximabın etkililiği iki çok-merkezli, randomize, çift-kör çalışmada değerlendirilmiştir: SPIRIT and EXPRESS. Her iki çalışmadaki hastalarda plak tipi psoriyazis mevcuttu (Vücut Yüzey Alanı [BSA] \geq %10 ve Psoriyazis Alan ve Şiddet İndeksi [PASI] skoru \geq 12). İki çalışmada da primer sonlanım noktası 10. haftada PASI’da başlangıca göre \geq %75 iyileşme olan hastaların yüzdesiydi.

SPIRIT infliximab indüksiyon tedavisinin etkililiğini daha önce PUVA veya sistemik tedavi almış, plak tipi psoriyazisi olan 249 hastada değerlendirmiştir. Hastalar 0, 2 ve 6. haftalarda 3 mg/kg veya 5 mg/kg infliximab veya plasebo infüzyonlarını almıştır. PGA skoru \geq 3 olan hastaların 26. haftada aynı tedavinin ilave bir infüzyonunu almalarına izin verilmiştir.

SPIRIT’de 10. haftada PASI 75’e ulaşan hastaların oranı 3 mg/kg infliximab grubunda %71,7, 5 mg/kg infliximab grubunda %87,9 ve plasebo grubunda %5,9’du (p < 0,001). 26.haftada yani son indüksiyon dozundan 20 hafta sonra 5 mg/kg infliximab grubundaki hastaların %30’u ve 3 mg/kg infliximab grubundaki hastaların %13,8’ünde PASI 75 yanıtı mevcuttu. 6-26. haftalar arasında psoriyazis semptomları kademeli olarak nüks etmiş ve hastalık nüksüne kadar geçen medyan süre > 20 hafta olmuştur. Rebound gözlenmemiştir.

EXPRESS infliximab indüksiyon ve idame tedavisinin etkililiğini plak tipi psoriyazisi olan 378 hastada değerlendirmiştir. Hastalar 0, 2 ve 6. haftalarda 5 mg/kg infliximab veya plasebo infüzyonları ve ardından plasebo grubunda 22. haftaya kadar ve infliximab grubunda 46. haftaya kadar 8 haftada bir idame tedavisi almıştır. 24.haftada plasebo grubu infliximab indüksiyon tedavisine (5 mg/kg) ve ardından infliximab idame tedavisine (5 mg/kg) geçmiştir. Tırnak psoriyazisi Tırnak Psoriyazis Şiddet İndeksi (NAPSI) kullanılarak değerlendirilmiştir. Hastaların %71,4’ü daha önce PUVA, metotreksat, siklosporin veya asitretin tedavisi almış ancak bu hastaların hepsi tedaviye dirençli değildir. Ana sonuçlar

Tablo 13’de sunulmaktadır. İnfliximab ile tedavi edilen hastalarda anlamlı PASI 50 yanıtları ilk vizitte (2. hafta) ve PASI 75 yanıtları ikinci vizitte (6. hafta) görülmüştür. Daha önce sistemik tedaviler alan hasta alt grubunda ve tüm çalışma popülasyonunda etkililik benzerdir.

Tablo 13: 10, 24 ve 50.haftalarda PASI yanıtı, PGA yanıtı ve tüm turnaklarında tam iyileşme olan hastaların yüzdesi- EXPRESS özet verileri

	Plasebo → İnfliximab 5 mg/kg (24.haftada)	İnfliximab 5 mg/kg
10. Hafta		
N	77	301
≥ %90 iyileşme	1 (%1,3)	172 (%57,1) ^a
≥ %75 iyileşme	2 (%2,6)	242 (%80,4) ^a
≥ %50 iyileşme	6 (%7,8)	274 (%91)
PGA 0 (tam iyileşme) veya 1 (minimal)	3 (%3,9)	242 (%82,9) ^{ab}
PGA 0 (tam iyileşme) veya 1 (minimal) veya 2 (hafif)	14 (%18,2)	275 (%94,2) ^{ab}
24. Hafta		
N	77	276
≥ %90 iyileşme	1 (%1,3)	161 (%58,3) ^a
≥ %75 iyileşme	3 (%3,9)	227 (%82,2) ^a
≥ %50 iyileşme	5 (%6,5)	248 (%89,9)
PGA 0 (tam iyileşme) veya 1 (minimal)	2 (%2,6)	203 (%73,6) ^a
PGA 0 (tam iyileşme) veya 1 (minimal) veya 2 (hafif)	15 (%19,5)	246 (%89,1) ^a
50. Hafta		
N	68	281
≥ %90 iyileşme	34 (%50)	127 (%45,2)
≥ %75 iyileşme	52 (%76,5)	170 (%60,5)
≥ %50 iyileşme	61 (%89,7)	193 (%68,7)
PGA 0 (tam iyileşme) veya 1 (minimal)	46 (%67,6)	149 (%53)
PGA 0 (tam iyileşme) veya 1 (minimal) veya 2 (hafif)	59 (%86,8)	189 (%67,3)
Tüm turnaklarda tam iyileşme^c		
10. Hafta	1/65 (%1,5)	16/235 (%6,8)
24. Hafta	3/65 (%4,6)	58/223 (%26) ^a
50. Hafta	27/64 (%42,2)	92/226 (%40,7)
^a Kontrole göre her bir infliximab tedavi grubu için p < 0,001.		
^b n = 292.		
^c Analiz başlangıçta turnak psoriyazisi olan hastaları esas almıştır (hastaların %81,8’i). Ortalama başlangıç NAPSI skorları infliximab ve plasebo grubunda 4,6 ve 4,3’dü.		

DLQI’de (Dermatoloji Yaşam Kalitesi Ölçeği) (p < 0,001) ve SF-36’nın fiziksel ve zihinsel bileşen özet skorlarında (her bir bileşen karşılaştırması için p < 0,001) başlangıca göre anlamlı iyileşmeler gösterilmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik Crohn hastalığı (6 -17 yaş arası)

REACH çalışmasında orta derecede ve şiddetli aktif Crohn hastalığı (medyan pediyatrik CDAI skoru 40) olan ve konvansiyonel tedavilere yetersiz yanıt veren 112 hasta (6 -17 yaş arası, medyan yaş 13,0) 0, 2 ve 6. haftalarda 5 mg/kg infliximab almak üzere dahil edilmiştir. Tüm hastaların 6-MP, AZA veya MTX'in stabil bir dozunu alıyor olmaları gerekliydi (%35'i başlangıçta kortikosteroid de almaktaydı). 10. haftada araştırmacı tarafından yapılan değerlendirmede klinik yanıt saptanan hastalar randomize edilmiş ve idame tedavi rejimi olarak 8 haftada bir veya 12 haftada bir 5 mg/kg infliximab almıştır. İdame tedavisi sırasında yanıt kaybı olması durumunda daha yüksek bir doza (10 mg/kg) ve/veya daha kısa dozaj aralığına (8 haftada bir) geçişe izin verilmiştir. Değerlendirilebilen 32 pediyatrik hasta geçiş yapmıştır (8 haftada bir idame grubundan 9 hasta ve 12 haftada bir idame grubundan 23 hasta). Bu hastaların 24'ü (%75) geçişten sonra tekrar klinik yanıtı ulaşmıştır.

10.haftada klinik yanıtı bulunan hastaların oranı %88,4'dür (99/112). 10.haftada klinik remisyona ulaşan hastaların oranı %58,9'dur (66/112).

30.haftada 8 haftada bir idame tedavi grubunda (%59,6, 31/52) klinik remisyonda olan hastaların oranı 12 haftada bir idame tedavi grubundaki hastalara kıyasla daha yüksektir (%35,3, 18/51; p = 0,013). 54.haftada 8 haftada bir ve 12 haftada bir idame tedavi gruplarında oranlar sırasıyla %55,8 (29/52) ve %23,5'dir (12/51) (p < 0,001).

Fistüllere ilişkin veriler PCDAI skorlarından elde edilmiştir. Kombine 8 haftada bir ve 12 haftada bir idame tedavi gruplarında, başlangıçta fistülleri olan 22 hastadan sırasıyla %63,6 (14/22), %59,1 (13/22) ve %68,2'si (15/22) 10, 30 ve 54. haftalarda tam fistül yanıtı sergilemiştir.

Ayrıca, yaşam kalitesi ve boyda istatistiksel ve klinik yönden anlamlı iyileşmelerin yanı sıra kortikosteroid kullanımında da başlangıca göre anlamlı azalma gözlenmiştir.

Pediyatrik ülseratif kolit (6 -17 yaş arası)

İnfliximabın etkililiği ve güvenliliği orta derecede ve şiddetli aktif ülseratif koliti (Mayo skoru 6 - 12; endoskopik alt skoru ≥ 2) olan ve konvansiyonel tedavilere yetersiz yanıt veren 6 -17 yaş arası (medyan yaş 14,5) 60 pediyatrik hastada yürütülen çok-merkezli, randomize, açık etiketli, paralel gruplu bir klinik çalışmada (C0168T72) değerlendirilmiştir. Başlangıçta hastaların %53'ü immünomodülatör tedavi (6-MP, AZA ve/veya MTX) ve %62'si kortikosteroid almaktaydı. İmmünomodülatörlerin kesilmesine ve kortikosteroid azaltımına 0. haftadan sonra izin verilmiştir.

Tüm hastalar 0, 2 ve 6. haftalarda 5 mg/kg infliximabın indüksiyon rejimini almıştır. Sekizinci haftada infliximaba yanıt vermeyen hastalar (n = 15) daha sonra tıbbi ürün almamış ve güvenlilik takibine katılmışlardır. Sekizinci haftada 45 hasta randomize edilmiş ve idame tedavi rejimi olarak 8 haftada bir veya 12 haftada bir 5 mg/kg infliximab almıştır.

8. haftada klinik yanıtı bulunan hastaların oranı %73,3'tür (44/60). 8. haftada klinik yanıt başlangıçta eş zamanlı immünomodülatör kullanan ve kullanmayan hastalarda benzerdir. 8. haftada Pediyatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi (PUCAI) skoruyla ölçülen klinik remisyon oranı %33,3'dür (17/51).

54. haftada PUCAI skoruyla ölçülen klinik remisyonundaki hastaların oranı 8 haftada bir idame

grubunda %38 (8/21) ve 12 haftada bir idame grubunda %18'dir (4/22). Başlangıçta kortikosteroidler alan hastalarda, 54. haftada remisyonda olan ve kortikosteroidler almayanların oranı 8 haftada bir idame grubunda %38,5 (5/13) ve 12 haftada bir idame grubunda %0'dır (0/13).

Bu çalışmada 12-17 yaş grubunda olan hastaların sayısı 6-11 yaş grubunda olan hastalara kıyasla daha fazladır (45/60'a karşı 15/60). Her bir alt grupta yer alan hasta sayıları yaşın etkisine dair kesin sonuçlara ulaşmak için çok az olsa da, daha küçük yaş grubunda doz artışı yapılan veya yetersiz etkililik nedeniyle tedavinin kesildiği hastaların sayısı daha fazladır.

Diğer pediyatrik endikasyonlar

Avrupa İlaç Ajansı pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında romatoid artrit, juvenil idiopatik artrit, psoriyatik artrit, ankilozan spondilit, psoriyazis ve Crohn hastalığında AVSOLA® ile yapılan çalışmaların sonuçlarını gönderme zorunluluğunu kaldırmıştır (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

1, 3, 5, 10 ve 20 mg/kg'lık tek doz infliximabın intravenöz 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 bağımlı bulunmamıştır ve infliximabın esas olarak vasküler kompartman içinde dağıldığını göstermektedir. Farmakokinetik parametrelerde zamana bağımlılık gözlenmemiştir.

3, 5 ya da 10 mg/kg'lık tekli dozlarda medyan C_{maks} değerleri sırasıyla 77, 118 ve 277 mikrogram/mL olarak saptanmıştır. Bu dozlardaki medyan terminal yarılanma ömrü 8 ile 9,5 gün arasında değişmiştir. Crohn hastalığı için önerilen 5 mg/kg'lık tekli dozdan ve sekiz haftada bir 3 mg/kg şeklindeki romatoid artrit idame dozundan sonra hastaların büyük kısmında infliximab, en az 8 hafta süre ile serumda saptanabilmiştir.

İnfliximabın 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 infliximab seviyesinde hafif bir yükselme olmuş; fakat diğer uygulamalarda klinik olarak belirgin bir yükselme gözlenmemiştir. Fistülizan Crohn hastalığı olan hastaların çoğunda infliximab, serumda 12 hafta boyunca (sınırlar 4-28 hafta) saptanabilmiştir.

Biyotransformasyon:

Yeterli veri yoktur.

Eliminasyon:

İnfliximabın eliminasyon yolları belirlenmemiş; idrarda değişmeden atılan infliximaba rastlanmamıştır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

AVSOLA®'nın farmakokinetiği Remicade (infliximab)'e benzerdir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda infliximabın farmakokinetiği incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Ülseratif kolit (n=60), Crohn hastalığı (n=112), juvenil romatoid artrit (n=117) ve Kawasaki hastalığı (n=16) olan, genel olarak 2 ay-17 yaş arasındaki hastalardan elde edilen verilere dayanan popülasyon farmakokinetik analizi infliximaba maruz kalımın vücut ağırlığına doğrusal olmayan biçimde bağımlı olduğunu göstermiştir. Sekiz haftada bir 5 mg/kg infliximab uygulandıktan sonra, 6-17 yaş arası pediyatrik hastalarda infliximaba kararlı durumda medyan öngörülen maruz kalım (kararlı durumda konsantrasyon-zaman eğrisi altında kalan alan, EAA_{KD}) yetişkinlerde kararlı durumda medyan öngörülen maruz kalımdan yaklaşık % 20 daha düşük olduğunu göstermiştir. İki yaş ile 6 yaş arası pediyatrik hastalarda medyan EAA_{KD} 'nin yetişkinlere kıyasla yaklaşık %40 daha düşük olacağı öngörülmüştür fakat bu tahmini desteklemek için hasta sayısı sınırlıdır.

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Böbrek veya karaciğer bozukluğu olanlarda infliximabın farmakokinetiği incelenmemiştir. Romatoid artritli hastalarda dağılım hacminin ve klerensin, yaşa ve ağırlığa bağlı olarak önemli ölçüde değişmediği gözlenmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

İnfliximab, insan ve şempanzeler dışındaki diğer türlerin $TNF\alpha$ 'sı ile çapraz reaksiyona girmez. Bu nedenle infliximab ile ilgili klasik klinik öncesi veriler sınırlıdır. Fareye ait $TNF\alpha$ 'nın fonksiyonel aktivitesini selektif olarak inhibe eden bir analog antikor kullanılarak farelerde yürütülen bir gelişimsel toksisite çalışmasında; annede toksisite, embriyotoksisite veya teratojenite belirtisine rastlanmamıştır. Fertilite ve genel reproduktif fonksiyon çalışmasında, aynı analog antikorun uygulanmasından sonra hamile fare sayısında azalma gözlenmiştir. Bu bulgunun erkekler ve / veya dişiler üzerindeki etkilerden kaynaklanıp kaynaklanmadığı bilinmemektedir. Farelerde yapılan 6 aylık bir tekrarlı doz toksisite çalışmasında, fare $TNF\alpha$ 'sına karşı aynı analog antikorun kullanılması ile, tedavi edilen erkek farelerin bazılarının lens kapsüllerinde kristal birikimi gözlenmiştir. Bu bulgunun insanlar için önemini araştırmak amacıyla hastalarda spesifik oftalmolojik muayeneler yapılmamıştır. İnfliximabın karsinojenik potansiyeli olup olmadığı uzun dönem çalışmalarla değerlendirilmemiştir.

$TNF\alpha$ 'sı olmayan fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, tümör oluşumunu başlattığı ve /veya ilerlettiği bilinen maddeler verilen farelerde tümörlerde artış gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum fosfat dibazik susuz
Sodyum fosfat monobazik monohidrat
Polisorbat 80
Sukroz

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları yapılmadığından bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Sulandırmadan önce:

2°C - 8°C'de 48 ay

AVSOLA® , orijinal son kullanma tarihini geçmeyecek şekilde 6 aya kadar bir sefere mahsus olmak üzere orijinal karton kutusunun içinde maksimum 30°C'ye kadar olan sıcaklıklarda saklanabilir. Yeni son kullanma tarihi karton kutunun üzerine yazılmalıdır. Buzdolabından çıkarıldıktan sonra, AVSOLA® saklanmak üzere buzdolabına tekrar koyulmamalıdır.

Sulandırıldıktan ve seyreltikten sonra:

Seyreltilen çözeltinin kullanma anındaki kimyasal ve fiziksel stabilitesi 25°C'de 24 saat için gösterilmiştir. Mikrobiyolojik yönden, infüzyon çözeltisi sulandırıldıktan ve seyreltikten sonra 3 saat içerisinde kullanılmalıdır. Eğer ürün hemen kullanılmazsa, kullanımdan önceki saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve 2°C - 8°C'de veya 25°C'de 24 saati geçmemelidir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C - 8°C arasında buzdolabında saklayınız.

Ürün sulandırılmadan önce 30°C'ye kadar saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

Ürün sulandırıldıktan ve seyreltikten sonraki saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Gri renkli 20 mm floropolimer lamine elastomerik tıpalı ve mavi laklı plastik geçmeli kapak ve açık mavi düğmeli 20 mm alüminyum contalı 20 mL tip 1 cam flakon.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

Hazırlama ve Kullanım - sulandırma, seyreltme ve uygulama talimatları

1. İhtiyaç duyulan doz ve AVSOLA® flakon sayısını hesaplayınız. Her AVSOLA® flakonu 100 mg infliximab içermektedir. Gerekli olan hazırlanmış AVSOLA® çözeltisinin

- toplam hacmini hesaplayınız.
2. Aseptik koşullar altında, 21 gauge (0,8 mm) ya da daha küçük iğnesi olan bir enjektör kullanılarak, her AVSOLA® flakonunu 10 mL enjeksiyonluk su ile sulandırınız. Flakonun üzerindeki flip-off kapağı çıkarınız ve tıpanın üzerini %70'lik alkollü tampon ile siliniz. Enjektörün iğnesini kauçuk tıpanın ortasından batırarak flakonun içine daldırınız ve enjeksiyonluk su akış yönünü flakonun cam duvarına yönlendiriniz. Flakonu hafif hareketlerle döndürerek, liyofilize tozun çözünmesi sağlayınız. Bu işlemi uzun süreyle ya da hızlı hareketlerle yapmayınız. **FLAKONU ÇALKALAMAYINIZ.** Hazırlanan çözeltinin köpüklenmesi olağandır. Hazırlanmış çözeltiyi 5 dakika süreyle dinlenmeye bırakınız. Çözeltinin renksiz ile açık sarı arasında ve “yanar döner” olduğunu kontrol ediniz. İnfliximab bir protein olduğu için çözeltide birkaç ince yarı şeffaf partikül oluşabilir. Eğer içinde opak partiküller veya başka yabancı partiküller varsa ya da renk değişikliği oluşmuş ise kullanmayınız.
 3. Hazırlanmış AVSOLA® çözeltisinin tamamını, sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) infüzyon çözeltisi ile 250 mL'ye seyreltiniz. AVSOLA® çözeltisini başka bir çözücü ile seyreltmeyiniz. Bu işlem, 250 mL'lik cam şişe ya da infüzyon torbasından, hazırlanmış AVSOLA® çözeltisinin hacmine eşit hacimde sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) infüzyon çözeltisi çekilerek yapılabilir. Hazırlanmış AVSOLA® çözeltisinin tamamını 250 mL'lik infüzyon şişesi ya da torbasına yavaşça ekleyiniz. Hafif hareketlerle karıştırınız. 250 mL'den yüksek hacimler için, daha büyük bir infüzyon torbası (örn. 500 mL, 1000 mL) veya birkaç adet 250 mL infüzyon torbası kullanınız ve infüzyon çözeltisinin konsantrasyonunun 4 mg/mL'yi aşmadığından emin olunuz. İnfüzyon çözeltisi sulandırıldıktan ve seyreltildikten sonra buzdolabında saklanırsa çözeltinin 4. adıma (infüzyon) geçmeden önce oda sıcaklığına veya 25°C'ye ulaşması için 3 saat beklenmesi gerekir.
 4. İnfüzyon çözeltisini spesifik endikasyonlar için tavsiye edilen infüzyon zamanından az olmayan bir süre boyunca uygulayınız. Sadece içinde steril, non-pirojen, protein bağlayıcı özelliği düşük bir filtresi bulunan (por çapı 1,2 mikrometre ya da daha küçük) infüzyon setlerini kullanınız. İçerisinde koruyucu madde bulunmadığı için, infüzyon çözeltisi uygulamasının mümkün olduğunca çabuk ve sulandırma ve seyreltme işleminden sonraki 3 saat içerisinde yapılmalıdır. Eğer hemen kullanılmazsa kullanım sırasındaki ve kullanımdan önceki saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve 2°C - 8°C'de saklanılarak 24 saati geçmemelidir. İnfüzyon çözeltisinin kullanılmadan kalan herhangi bir bölümünü tekrar kullanılmak üzere saklamayınız.
 5. AVSOLA®'nın diğer ajanlar ile birlikte uygulanmasının değerlendirildiği, fiziksel-biyokimyasal geçimlilik çalışmaları yapılmamıştır. AVSOLA®'yı diğer ajanlar ile birlikte aynı yoldan eş-zamanlı olarak infüze etmeyiniz.
 6. Uygulamadan önce AVSOLA®'yı partiküllü maddeler ve renk değişikliği yönünden gözle kontrol ediniz. Eğer görülebilir opak partiküller veya başka yabancı partiküller ya da renk değişikliği varsa kullanmayınız.
 7. Kullanılmamış herhangi bir ürün ya da atık madde; yerel yönetmeliklere uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Amgen İlaç Tic. Ltd. Şti.
İş Kuleleri, Levent Mah., Meltem Sok.
No: 10 Kule: 2 Kat: 25,
4. Levent, Beşiktaş, İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2023/85

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.03.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN REVİZYON TARİHİ