

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

REMSİMA 100 mg IV konsantre infüzyon çözeltisi için liyofilize toz içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 100 mg infliximab

İnfliximab, fare hibridoma hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen bir kimerik insan-fare IgG1 monoklonal antikordur.

Yardımcı maddeler:

Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat	2,2 mg,
Disodyum hidrojen fosfat dihidrat	6,1 mg .

“Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız.”

3. FARMASÖTİK FORM

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Romatoid artrit

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

- Metotreksat dahil, hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaçlarla (DMARDs) tedaviye karşı 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 popülasyonunda eklem hasarı gelişiminin azaldığı X ışını ile yapılan ölçümlerle saptanmıştır (bkz. Bölüm 5.1).

Erişkinlerdeki Crohn hastalığı

REMSİMA;

- Kortikosteroid ve/veya immünosupresan ilaçlarla konvansiyonel tedaviyi yeterli sürede ve tam olarak aldıkları halde yarar görmeyenler ya da bu tedavileri tolere edemeyen veya tedavilerin uygulanmasının kontrendike olduğu orta derecede ve şiddetli aktif Crohn hastalığının tedavisinde,

- Uygun ve tam olarak uygulanan konvansiyonel tedaviye rağmen (antibiyotikler, drenaj, immünosupresan ilaçlar) yanıt alınamayan, fistül gelişimi olan aktif Crohn hastalarının tedavisinde endikedir.

Pediyatrik Crohn hastalığı

6-17 yaş grubunda yer alan çocuklar ve 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.

İnfliximab, sadece konvansiyonel immünosupresif tedavilerle kombinasyon halinde çalışılmıştır.

Ülseratif kolit

REMSİMA, kortikosteroidler ve 6-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

REMSİMA 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

REMSİMA;

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

Psöriyatik artrit

REMSİMA;

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

REMSİMA;

-metotreksat ile kombine şekilde

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

İnfliximabın 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

REMSİMA;

Siklosporin, metotreksat veya psoralen ultraviyole A (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 (bkz. Bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

REMSİMA tedavisi, romatoid artrit, ankilozan spondilit, enflamatuvar barsak hastalığı, psöriyazis, psöriyatik artrit tanı ve tedavisinde uzmanlaşmış, uzman doktorlar tarafından başlatılmalı ve kontrol edilmelidir. REMSİMA intravenöz yoldan uygulanmalıdır. REMSİMA infüzyonları, infüzyonla ilişkili herhangi bir sorunu saptayabilecek şekilde eğitim görmüş, uzman doktorlar tarafından uygulanmalıdır. REMSİMA ile tedavi edilen hastalara Kullanma Talimatı verilmelidir.

REMSİMA 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.

REMSİMA, güvenlik ve etkinlik verilerinin yetersiz olması nedeniyle, daha başka herhangi bir pediatrik endikasyonda önerilmemektedir.

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

Pozoloji

Erişkinler (≥ 18 yaşında)

Romatoid Artrit (RA)

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. REMSİMA, metotreksat ile kombinasyon halinde verilmelidir.

REMSİMA'nın mevcut onaylı 12 haftalık tedavi dozuna yeterli yanıt vermeyen veya yanıtta düşüş yaşayan RA'lı hastalarda her 8 haftada bir olmak üzere kademeli olarak 1,5 mg/kg 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. haftada 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 (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.

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 veriler 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, REMSİMA son infüzyonu izleyen 16 hafta içinde, tekrar uygulanabilir. Klinik çalışmalarda gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları seyrek ve 1 yıldan daha az REMSİMA'sız geçen dönemlerden sonra gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8). REMSİMA kullanılmayan 16 haftadan daha fazla REMSİMA'sız intervallerden sonra tekrar REMSİMA 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 (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8).

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 (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8).

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 (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8).

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 (bkz. Bölüm 5.1).

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

Uygulama şekli

İnfliximab, 2 saatlik bir süre içinde intravenöz yoldan uygulanmalıdır. İnfliximab uygulanan tüm hastalar, infüzyon sonrasında akut infüzyon reaksiyonları açısından en az 1-2 saat gözlem altında tutulmalıdırlar. Bu etkilerin tedavisinde gerekli olabilecek, adrenalin, antihistaminikler ve kortikosteroidler gibi ilaçlar ve hava yolunu açık tutmak için gereken diğer araçlar hazır bulundurulmalıdır. İnfüzyona bağlı reaksiyon riskini azaltmak için hastalara infliximabdan 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 infliximab 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. Herhangi bir doz önerisi yapılamaz (bkz. Bölüm 5.2).

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.

İnfliximabın güvenliliği ve etkililiği, Crohn hastalığı olan 6 yaşın altındaki hastalarda incelenmemiştir. Mevcut farmakokinetik veriler Bölüm 5.2’de açıklanmıştır ancak 6 yaşından küçük çocuklarda pozoloji ile ilgili bir öneride bulunulamaz.

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).

İnfliximabın güvenliliği ve etkililiği, ülseratif koliti olan 6 yaşın altındaki hastalarda incelenmemiştir. Mevcut farmakokinetik veriler Bölüm 5.2’de açıklanmıştır ancak 6 yaşından küçük çocuklarda pozoloji ile ilgili bir öneride bulunulamaz.

Psöriyazis

İnfliximabın psöriyazis endikasyonunda 18 yaşından küçük çocuklar ve adolesanlardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Mevcut farmakokinetik veriler Bölüm 5.2’de açıklanmıştır ancak pozoloji ile ilgili bir öneride bulunulamaz.

Jüvenil İdiyopatik 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. Mevcut farmakokinetik veriler Bölüm 5.2’de açıklanmıştır ancak pozoloji ile ilgili bir öneride bulunulamaz.

Jüvenil Romatoid Artrit

İnfliximabın juvenil romatoid artrit endikasyonunda 18 yaşından küçük çocuklar ve adolesanlardaki güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Mevcut veriler Bölüm 4.8 ve Bölüm 5.2’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. Doz ayarlaması gerekmez (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. İnfliximabın yaşlı hastalarda güvenliliği ile ilgili daha fazla bilgi için bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8.

4.3. Kontrendikasyonlar

- İnfliximaba (bkz. Bölüm 4.8), ilacın bileşenlerinden herhangi birine ya da diğer fare proteinlerine karşı aşırı duyarlılık
- 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 Bölüm 4.8)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzlenebilirlik

Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğini arttırmak için, uygulanan ilacın markası ve seri numarası hasta dosyasına açıkça kaydedilmelidir.

Diğer tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi REMSİMA için de potansiyel immünojenisite 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 veya 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 eşzamanlı uygulaması, infliximaba karşı antikorlar 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. İnfliximab tedavisi öncesinde veya sırasında immünosupresanları 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 infliximab 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-alfa blokörü 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

İnfliximab 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 infliximab tedavisine son verilmelidir.

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

Tümör nekroz faktör alfa (TNF α), enflamasyona 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-blokörleri kullanan hastalar ciddi enfeksiyonlara karşı daha duyarlıdır.

Infliximab ile tedavi edilen hastalarda, tüberküloz, sepsis ve pnömoniye 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, kandidiyaz, listeriyoz ve aspergilloz yer almıştır.

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

Tüberküloz

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

Infliximab ile tedaviye başlanmadan önce hastalar aktif ve inaktif (latent) tüberküloz açısından değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme, kişisel tüberküloz hikayesi veya daha önce tüberkülozla olası temas ve devam eden ve/veya daha önce uygulanmış immünosupresif tedavi gibi ayrıntılı bir medikal hikayeyi içermelidir. Tüm hastalarda tüberkülin deri testi, göğüs röntgeni ve/veya İnterferon Gama Salınım Testi 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 infliximab tedavisine başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

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

İnaktif (latent) tüberküloz tanısı konulursa, infliximab 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, infliximab 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 infliximab tedavisine başlanmadan önce düşünülmelidir.

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

Tüm hastalar infliximab 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

İnfliximab ile tedavi edilen hastalar ciddi bir sistemik hastalık geliştirirlerse aspergilloz, kandidiyaz, pnömosistoz, histoplazmoz, koksidiodomikoz veya blastomikoz 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 antikor testleri negatif olabilir. Tanı tetkikleri yürütülürken, hem şiddetli fungal enfeksiyon riski hem de antifungal tedavinin riskleri hesaba katılarak uygun bir ampirik antifungal tedavi düşünülmelidir.

Histoplazmoz, koksidiodomikoz veya blastomikoz gibi invazif fungal enfeksiyonların endemik olduğu bölgelerde yaşamış veya bu bölgelere seyahat etmiş hastalara infliximab tedavisini başlatmadan önce infliximab 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 infliximab 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.

İnfliximab 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. İnfliximab 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 uygulanmasıyla ilişkili veriler mevcut değildir. HBV reaktivasyonu gerçekleşen hastalarda infliximab 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, infliximab tedavisine son verilmeli ve anormallik dikkatle araştırılmalıdır.

TNF α inhibitörü ve anakinranın birlikte kullanılması

Anakinranın başka bir TNF α blokör ajan olan etanersept ile birlikte uygulandığı klinik çalışmalarda, ciddi enfeksiyonlar ve nötropeni görülmüş olup, etanerseptin tek başına sağladığı yarardan fazla bir klinik yarar sağlanmamıştır. Etanersept ve anakinra tedavisi ile kombine kullanımda görülen istenmeyen reaksiyonların özellikleri nedeniyle, benzer toksisiteler anakinra ve diğer TNF α blokör ajanların kombinasyonu ile de ortaya çıkabilir. Bu nedenle infliximab 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 fayda artış olmaksızın, ciddi enfeksiyonlar dahil enfeksiyon riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir. İnfliximab ile abatasept kombinasyonu önerilmemektedir.

Diğer biyolojik tedavi ajanlarıyla eş zamanlı uygulama

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

Hastalığı modifiye edici biyolojik anti-romatizmal ilaçlar arasında geçiş

Bir biyolojik ajandan diğerine geçilirken dikkatli olunmalı ve hastalar izlenmeye devam edilmelidir çünkü ilaçların biyolojik aktivitelerinin örtüşmesi enfeksiyon dahil istenmeyen reaksiyonların riskini daha da arttırabilir.

Aşılamalar

Hastaların, mümkünse REMSİMA tedavisi başlanmadan önce, tüm aşılarının güncel aşılama kılavuzlarına uygun şekilde tamamlanması tavsiye edilmektedir. İnfliximab kullanan hastalara, eşzamanlı olarak canlı aşılar haricindeki diğer aşılar yapılabilir (bkz. Bölüm 4.5 ve Bölüm 4.6).

ASPIRE çalışmasında, romatoid artritli 90 yetişkin hastanın oluşturduğu bir alt grupta, her tedavi grubunda (metotreksat artı: plasebo [n = 17], 3 mg/kg infliximab [n = 27] veya 6 mg/kg infliximab [n = 46]) benzer oranda hastanın polivalan pnömokok aşısına karşı titreleri efektif olarak iki-kat artmıştır, bu da infliximabın T-hücreden bağımsız hümmoral immün yanıtlar ile etkileşmediğine işaret etmektedir. Ancak, çeşitli endikasyonlarda (örn. romatoid artrit, psöriyazis, Crohn hastalığı) yayınlanmış çalışmalar, infliximab dahil anti-TNF terapi ile tedavi esnasında uygulanan canlı olmayan aşılarının, anti-TNF terapi uygulanmayan hastalardakine kıyasla, daha düşük seviyede immün yanıt ortaya çıkardığını önermektedir.

Canlı aşılar/terapötik enfeksiyon ajanları

Anti-TNF tedavisi alan hastalarda, canlı aşılar ile aşılama karşı hastaların cevabı veya canlı aşıların uygulanmasıyla sekonder enfeksiyon bulaşmasına dair sınırlı veri vardır. Canlı aşıların kullanımı disemine enfeksiyonlar dahil klinik enfeksiyonlara yol açabilir. Canlı aşıların infliximab ile eş zamanlı olarak uygulanması önerilmemektedir.

İnfliximaba rahim içindeyken maruz kalan bebeklerde, doğumdan sonra Bacillus Calmette-Guérin (BCG) aşısının uygulanmasından sonra disemine BCG enfeksiyonuna bağlı ölümcül

sonuç bildirilmiştir. İnfliximaba rahim içindeyken maruz kalan bebeklere canlı aşılar uygulanmadan önce, doğumdan sonra en az altı ay beklenmesi tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.6).

Canlı zayıflatılmış bakteriler gibi (örneğin, kanser tedavisi için BCG'nin mesane instilasyonu), terapötik enfeksiyon ajanlarının diğer kullanımları yayılmış enfeksiyonlar da dahil olmak üzere klinik enfeksiyonlara neden olabilir. Terapötik enfeksiyon ajanlarının infliximab 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 infliximab tedavisinden sonra lupus benzeri sendromu andıran semptomlar gelişirse ve hasta çift-sarmallı DNA'ya karşı antikorlar yönünden pozitif ise, tedavi kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Nörolojik Olaylar

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

Maligniteler ve Lenfoproliferatif Bozukluklar

TNF blokör ajanlarla yapılan klinik çalışmaların kontrollü bölümlerinde, kontrol hastalarıyla karşılaştırıldığında, bir TNF-blokör 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 enflamatuvar 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 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-blokör ajanla tedavi edilen hastalarda lenfoma veya diğer malignitelerin gelişimi için risk dışlanamaz (bkz. Bölüm 4.8). Malignite öyküsü olan hastalarda, TNF-blokör 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-blokör ajanlarla tedavi edilen (tedavi başlangıcında yaş ≤ 18) çocuklar, adolesanlar ve genç yetişkinlerde (22 yaşına kadar), ölümcül

olan maligniteler bildirilmiştir. Bu seyrek vakaların yaklaşık yarısını lenfomalar oluşturmuştur. Diğer vakalar farklı malignitelerin çeşitli tiplerini temsil etmiş ve genellikle bağışıklığın baskılanmasıyla ilişkili nadir görülen maligniteleri içermiştir. TNF-blokörler ile tedavi edilen hastalarda malignite gelişimi riski dışlanamaz.

İnfliximab dahil TNF-blokör ajanlarla tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası dönemde hepatosplenik T-hücreli lenfoma (HSTHL) 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 infliximab kombinasyonunun potansiyel riski dikkatle değerlendirilmelidir. İnfliximab ile tedavi edilen hastalarda hepatosplenik T-hücreli lenfoma gelişme riski dışlanamaz (bkz. Bölüm 4.8).

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

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. 60 yaş üzeri hastalar dahil, infliximab kullanan kadınlarda , periyodik servikal kanser taramasına devam edilmelidir.

Displazi veya kolon karsinomu için artmış riske sahip (örneğin, uzun süredir ülseratif koliti veya primer sklerozan kolanjitli olan hastalar) ya da displazi veya kolon kanseri öyküsü olan tüm ülseratif kolit hastaları, tedavi öncesi veya hastalıklarının seyri boyunca displazi açısından düzenli aralıklarla taranmalıdır. Bu değerlendirmelerde lokal önerilere göre kolonoskopi ve biyopsiler, mutlaka yer almalıdır. Güncel veriler infliximab tedavisinin displazi veya kolon kanseri gelişmesi riskini etkilediğini göstermemektedir (bkz. Bölüm 4.8).

İnfliximab ile tedavi edilen, yeni tanı konulmuş displazi hastalarındaki kanser riskinin artma olasılığı belirlenmemiş olduğundan, tedaviye devam edilmesinin riskleri ve faydaları her hasta için bireysel olarak hekim tarafından değerlendirilmelidir.

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

Kalp Yetmezliği

İnfliximab 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 infliximab kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.8).

Hematolojik reaksiyonlar

İnfliximab dahil olmak üzere TNF-blokörleri alan hastalarda pansitopeni, lökopeni, nötropeni ve trombositopeni rapor edilmiştir. Tüm hastalara kan diskrazilerini akla getiren semptom ve işaretleri fark ettiklerinde (örn., inatçı ateş, morluklar, kanama, ciltte solukluk) derhal bir

hekime başvuruları söylenmelidir. Doğrulanmış, önemli hematolojik anormallikleri olan hastalarda infliximab 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. İnfliximab alan bir hasta cerrahi operasyona ihtiyaç duyarsa, hasta enfeksiyonlar yönünden yakından izlenmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.

Crohn hastalığı tedavisine yanıt alınamaması; cerrahi tedavi gerektiren, fiks fibrotik bir striktür varlığına işaret ediyor olabilir. İnfliximabın fibrotik striktürlere neden olduğuna veya mevcut striktürleri kötüleştirdiğine dair kanıt bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlar

Geriatrik 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 infliximab tedavisi başlanmadan önce tüm aşılarının güncel aşılama kılavuzlarına uygun şekilde tamamlanması tavsiye edilmektedir. İnfliximab kullanan pediyatrik hastalara, eşzamanlı olarak canlı aşılar haricindeki diğer aşılar yapılabilir (bkz. Bölüm 4.5 ve Bölüm 4.6).

Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar

Pazarlama sonrası dönemde infliximab dahil TNF-blokör 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-blokörler ile tedavi edilen çocuk ve adolesanlarda malignite gelişimi riski dışlanamaz.

İnfliximab dahil TNF-blokör ajanlarla tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası dönemde seyrek 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 infliximab kombinasyonunun potansiyel riski dikkatle değerlendirilmelidir. İnfliximab 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. Ancak REMSİMA sodyum klorür 9 mg/ml (%0,9) içinde seyreltilir. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. Bölüm 6.6).

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 metodundaki bazı sınırlamalar nedeniyle sonuçlar kesin değildir.

Kortikosteroidler infliximabın farmakokinetiğine klinik olarak anlamlı derecede etki etmiyor gözükmemektedir.

İnfliximab ile aynı hastalıkların tedavisinde kullanılan diğer biyolojik tedavi ajanlarıyla (anakinra ve abatasept dahil) infliximabın kombine edilmesi önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Canlı aşıların, infliximab tedavisiyle aynı zamanda uygulanması önerilmez. İnfliximaba rahim içerisindeyken maruz kalan bebeklere canlı aşıların doğumdan en az altı ay sonra uygulanması tavsiye edilir. (bkz. Bölüm 4.4).

Terapötik enfeksiyöz ajanlarını infliximab ile eş zamanlı verilmesi önerilmez (bkz. Bölüm 4.4).

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 infliximab tedavisinin son dozundan sonra en az 6 ay süreyle yeterli doğum kontrolü uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

İnfliximaba maruz kalan, ileriye dönük izlenmiş, sonuçları bilinen ve canlı doğum ile sonuçlanan makul sayıdaki gebeliğin, ilk trimesterde ilaca maruz kalanları yaklaşık 1100 kişidir ve yenidoğanda malformasyon oranının arttığına işaret etmemektedir.

Kuzey Avrupa’da yapılan bir gözlem çalışmasına göre, gebelik esnasında infliximaba (immünomodülatörler / kortikosteroidler ile beraber veya olmaksızın, 270 gebelik) maruz kalan kadınlarda, sadece immünomodülatörler/kortikosteroidlere maruz kalan kadınlar (6,460 gebelik) ile kıyaslandığında sezaryen riskinde artış (Olasılık Oranı, %95 GA; p-değeri) (1,50, 1,14-1,96; p = 0,0032), erken doğum (1,48, 1,05-2,09; p = 0,024), gebelik haftasına göre küçük bebek (2,7,79, 1,54-5,04; p = 0,0007) ve düşük doğum ağırlığı (2,03, 1,41-2,94; p = 0,0002) gözlenmiştir. İnfliximaba maruz kalmanın ve/veya altta yatan hastalığın şiddetinin bu sonuçların ortaya çıkmasındaki potansiyel etkisi tam olarak 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 sınırlıdır. Gebelik döneminde infliximab yalnızca çok gerekli olduğu hallerde uygulanmalıdır.

İnfliximab plasentadan geçer ve bebeklerin serumunda doğumdan sonra 6 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 aşıların (örn., BCG aşısı) uygulanması, doğumdan en az 6 ay sonrasına kadar önerilmez (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.5). Agranülositoz vakaları da raporlanmıştır (bkz. Bölüm 4.8).

Laktasyon dönemi

İnfliximabın anne sütüne geçip geçmediği ya da bebek emdikten sonra sistemik olarak emilip emilmediği bilinmemektedir. İnsan immünoglobulinlerinin süte geçmesi nedeniyle, kadınlar infliximab tedavisinden sonra en az altı ay emzirmemelidir.

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 makina kullanımı üzerindeki etkiler

REMSİMA'nın araç ve makine kullanım yeteneği üzerinde hafif bir etkisi olabilir. İnfliximab alımını takiben baş dönmesi görülebilir (bkz. Bölüm 4.8).

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-blokörleri kullanımıyla ilişkili en ciddi istenmeyen etkiler hepatit B virüsü reaktivasyonu, konjestif kalp yetmezliği (KKY), 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 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:	Viral enfeksiyon (örn. influenza, herpes virüs enfeksiyonu)
Yaygın:	Bakteriyel enfeksiyonlar (örn. sepsis, selülit, apse)
Yaygın olmayan:	Tüberküloz, fungal enfeksiyon (örn. kandidiyaz, onikomikoz)
Seyrek:	Menenjit, fırsatçı enfeksiyonlar (örn. invazif fungal enfeksiyonlar [pnömositoz, histoplazmoz, aspergilloz, koksidioidomikoz, kriptokokkoz, blastomikoz], bakteriyel enfeksiyonlar [atipik mikobakteriyel, listeriyoz, salmonelloz] ve viral enfeksiyonlar [sitomegalovirüs]), parazitik enfeksiyonlar, hepatit B reaktivasyonu
Bilinmiyor	Aşıya bağlı yeni gelişen enfeksiyon (infiximaba rahim içinde maruz kalımdan sonra)*
İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar (Kist ve polipler de dahil olmak üzere)	
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:	Nötropeni, lökopeni, anemi, lenfadenopati
Yaygın olmayan:	Trombositopeni, lenfopeni, lenfositoz
Seyrek:	Agranülositoz (infiximaba rahim içindeyken maruz kalan bebekler dahil), trombotik trombositopenik purpura, pansitopeni, hemolitik anemi, idiyopatik trombositopenik purpura
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Yaygın:	Alerjik respiratuvar semptom
Yaygın olmayan:	Anafilaktik reaksiyonlar, lupus benzeri sendrom, serum hastalığı veya serum hastalığı benzeri reaksiyon
Seyrek:	Anafilaktik şok, vaskülit, sarkoid-benzeri reaksiyon
Psikiyatrik hastalıklar	
Yaygın:	Depresyon, uykusuzluk
Yaygın olmayan:	Amnezi, ajitasyon, konfüzyon, uyku hali, sinirlilik
Seyrek:	Apati
Sinir sistemi hastalıkları	
Çok yaygın:	Baş ağrısı
Yaygın:	Vertigo, baş dönmesi, hipoestezi, parestezi
Yaygın olmayan:	Nöbet, nöropati

Seyrek:	Transvers miyelit, merkezi sinir sistemi demiyelinizan bozuklukları (multipl skleroz benzeri hastalık ve optik nörit), periferik demiyelinizan bozukluklar (örn. Guillain-Barré sendromu, kronik enflamatuvar demiyelinizan polinöropati ve multifokal motor nöropati)
Göz hastalıkları	
Yaygın:	Konjunktivit
Yaygın olmayan:	Keratit, periorbital ödem, arpacık
Seyrek:	Endoftalmit
Bilinmiyor:	İnfüzyon sırasında veya infüzyonu izleyen iki saat içerisinde ortaya çıkan, geçici görme kaybı
Kardiyak hastalıklar	
Yaygın:	Taşikardi, çarpıntı
Yaygın olmayan:	Kalp yetmezliğinin yeni başlaması veya şiddetlenmesi, aritmi, senkop, bradikardi
Seyrek:	Siyanoz, perikardiyal efüzyon
Bilinmiyor:	Miyokard iskemisi/miyokard enfarktüsü
Vasküler hastalıklar	
Yaygın:	Hipotansiyon, hipertansiyon, ekimoz, sıcak basması, yüzde kızarma
Yaygın olmayan:	Periferik iskemi, tromboflebit, hematoma
Seyrek:	Dolaşım yetmezliği, peteşi, vazospazm
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
Çok yaygın:	Üst solunum yolu enfeksiyonu, sinüzit
Yaygın:	Alt solunum yolu enfeksiyonu (örn. bronşit, pnömoni), dispne, burun kanaması
Yaygın olmayan:	Pulmoner ödem, bronkospazm, plörezi, plöral efüzyon
Seyrek:	İnterstitiyel akciğer hastalığı (hızla ilerleyen hastalık, akciğer fibrosisi ve pnömonit dahil)
Gastrointestinal hastalıklar	
Çok yaygın:	Karın ağrısı, bulantı
Yaygın:	Gastrointestinal kanama, diyare, dispepsi, gastroözofageal reflü, kabızlık
Yaygın olmayan:	Bağırsak delinmesi, bağırsak stenoza, divertikülit, pankreatit, şeilit
Hepato-bilier hastalıkları	
Yaygın:	Anormal hepatik fonksiyon, transaminazlarda yükselme
Yaygın olmayan:	Hepatit, hepatosellüler hasar, kolesistit
Seyrek:	Otoimmün hepatit, sarılık
Bilinmiyor:	Karaciğer yetmezliği
Deri ve deri altı doku hastalıkları	

Yaygın:	Püstüler psöriyazis (esasen avuç içi ve ayak tabanları) dahil yeni başlayan veya kötüleşen psöriyazis, ürtiker, döküntü, kaşıntı, hiperhidroz, deri kuruluğu, fungal dermatit, egzema, alopesi
Yaygın olmayan:	Büllöz erüpsiyon, sebore, rozasea, deri papillomu, hiperkeratoz, anormal deri pigmentasyonu
Seyrek:	Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson Sendromu, eritem multiforme, fürenküloz, lineer IgA büllöz dermatozu (LABD), likenoid reaksiyonlar, Akut generalize ekzantematöz püstülozis (AGEP)
Bilinmiyor:	Dermatomiyozit semptomlarında kötüleşme
Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Yaygın:	Artralji, miyalji, sırt ağrısı
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	
Yaygın:	İdrar yolu enfeksiyonu
Yaygın olmayan:	Piyelonefrit
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	
Yaygın olmayan:	Vajinit
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Çok yaygın:	İnfüzyona bağlı reaksiyon, ağrı
Yaygın:	Göğüs ağrısı, yorgunluk, ateş, enjeksiyon yerinde reaksiyon, üşüme, ödem
Yaygın olmayan:	İyileşme bozukluğu
Seyrek:	Granülomatöz lezyon
Laboratuvar bulguları	
Yaygın olmayan:	Otoantikor pozitifliği
Seyrek:	Anormal kompleman faktörü

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

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. 6. haftaya kadar süren indüksiyon 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 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 deneyimlerde, 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 bildirilmiştir. İnfliximabın infüzyonu ile, bazıları temporalle de ilişkili olan miyokard iskemisi/enfarktüsü ve aritmi vakaları da (bazıları ölümle sonuçlanan) bildirilmiştir.

İnfliximabın yeniden uygulamasından sonra infüzyon reaksiyonları

Hastalık alevlenmesinin ardından infliximab indüksiyon rejimi (0., 2., 6. ve 14. haftalarda maksimum dört infüzyon) ile yeniden tedaviye karşı uzun süreli idame tedavisinin etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirmek için, orta 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 çoğu 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 veya dilde 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 antikör geliştiren 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 aralığında değişen tekli ve çoklu infliximab dozlarının kullanıldığı klinik çalışmalarda, herhangi bir immünosupresan tedavi alan hastaların %14'ünde ve immünosupresan 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 antikor geliştirmiştir. Metotreksat ile birlikte veya metotreksatsız 5 mg/kg alan psöriyatik artrit hastalarının toplam %15'inde antikorlar görölmüştür (başlangıçta metotreksat alan hastaların %4'ünde ve başlangıçta metotreksat almayan hastaların %26'sında antikorlar gelişmiştir). İdame tedavisi alan Crohn hastalarında, infliximaba karşı antikorlar immünosupresan ilaçlar alan hastaların toplam %3,3'ünde ve bu tip ilaçlar almayanların %13,3'ünde gelişmiştir. Antikor insidansı epizodik 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 etkinlik azalmasına dair bulgular saptanmıştır. Eř zamanlı immün modölatörlerin yokluğunda idame tedavisi olarak infliximab ile tedavi edilen psöriyatik hastaların yaklaşık %28'inde infliximaba karşı antikorlar geliştirmiştir (bkz. Bölüm 4.4 – “İnfüzyon reaksiyonları ve hipersensitivite”).

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 ölümlle sonuçlanmıştır. %5'den yüksek mortalite oranıyla en sık rapor edilen fırsatçı enfeksiyonlar arasında pnömosistoz, kandidiyaz, listeriyoz ve aspergilloz 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 ağır 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 reaksiyondur. Bu vakalardan bazıları ölümlle sonuçlanmıştır. Bildirilen ölümlerin yaklaşık %50'si enfeksiyona bağlıdır. Bazıları ölümcöl olmak üzere, miliyer tüberküloz ve ekstrapulmoner lokasyonlu tüberküloz dahil, tüberküloz vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Malignitelere 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 yürütölen klinik çalışmaların 5 yıla kadar uzun süreli güvenlielik 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 klinik bir araştırmada, 157 yetişkin hasta romatoid artrit ve Crohn hastalığında kullanılan dozlara benzer dozlarda infliximab ile tedavi edilmiştir. Bu hastaların 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-%7,0]. 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

Infliximabı 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) artışı gözlenmiştir (bkz. Tablo 2). Hem monoterapi şeklinde hem de diğer immünosupresif 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 uzun süreli yükselmeler görülmüştür. Genel olarak, ALT ve AST düzeylerinde yükselme görülen hastalar asemptomatikti 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 x ULN		≥5 x ULN	
	plasebo	infiximab	plasebo	infiximab	plasebo	infiximab	plasebo	infiximab
Romatoid artrit ¹	375	1,087	58,1	58,3	%3,2	%3,9	%0,8	%0,9
Crohn hastalığı ²	324	1,034	53,7	54,0	%2,2	%4,9	%0,0	%1,5
Pediyatrik Crohn hastalığı	Mevcut değil	139	Mevcut değil	53,0	Mevcut değil	%4,4	Mevcut değil	%1,5
Ülseratif kolit	242	482	30,1	30,8	%1,2	%2,5	%0,4	%0,6
Pediyatrik ülseratif kolit	Mevcut değil	60	Mevcut değil	49,4	Mevcut değil	%6,7	Mevcut değil	%1,7
Ankilozan spondilit	76	275	24,1	101,9	%0,0	%9,5	%0,0	%3,6
Psöriyatik artrit	98	191	18,1	39,1	%0,0	%6,8	%0,0	%2,1
Plak psöriyazis	281	1,175	16,1	50,1	%0,4	%7,7	%0,0	%3,4

1. Plasebo hastaları metotreksat almış, infiximab hastaları ise hem infiximab hem de metotreksat almıştır.
2. Crohn hastalığını inceleyen 2 Faz III çalışmada (ACCENT I ve ACCENT II) plasebo hastaları, çalışmanın başında infiximabın 5 mg/kg'lık başlangıç dozunu almış ve idame fazında plasebo almıştır. Plasebo idame grubuna randomize edilen ve daha sonra infiximaba geçen hastalar ALT analizinde infiximab grubuna dahil edilmiştir. Crohn hastalığıyla ilgili Faz IIIb çalışmada (SONIC), plasebo hastaları, plasebo infiximab infüzyonlarına ilave olarak, aktif kontrol olarak AZA 2,5 mg/kg/gün almıştır.
3. ALT yönünden değerlendirilen hastaların sayısı.
4. Medyan takip süresi tedavi edilen hastalar bazında değerlendirilir.

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

Klinik çalışmalarda, infiximab alan hastaların başlangıçta ANA negatif olanlarının yaklaşık yarısında, plasebo-uygulanan hastaların ise yaklaşık beşte birinde pozitif ANA gelişmiştir. Plasebo alan hastaların %0 oranına karşı infiximab alan hastalarda anti-dsDNA antikorları, %17 oranında ilk defa saptanmıştır. Son değerlendirmede, infiximab 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 anafilaktik reaksiyon bildirmiştir (bunlardan 2'si ciddi infüzyon reaksiyonlarıdır). 6 mg/kg grubunda 57 hastadan 2'sinde ciddi bir infüzyon reaksiyonu (biri olası anafilaktik reaksiyon) bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

İmmünojenite

İnfliximaba karşı antikorlar, 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 pediatrik hastalar

REACH çalışmasında pediatrik Crohn hastalığı olan hastalarda, yetişkin Crohn hastalığı olan hastalara kıyasla daha sık olmak üzere, aşağıdaki advers reaksiyonlar 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), bakteri enfeksiyonu (%5,8) ve solunum yollarında alerjik reaksiyon (%5,8). Ek olarak kemik kırığı (%6,8) rapor edilmiştir ancak olası bir ilişki kurulamamıştır. 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.

İmmünojenite

3 pediatrik hastada (%2,9), infliximaba karşı antikorlar 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 (%73,6'e karşılık %38); ciddi enfeksiyon bildirilen hasta sayısı 8 haftada bir idame tedavisi uygulanan grupta 3, 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 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.

İmmünojenite

İnfliximaba 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 (REACH) benzer, 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’tür (%60,9). Üst solunum yolu enfeksiyonu (7/60 [%12]) ve farenjit (5/60 [%8]) en sık bildirilen 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 daha fazlaydı (sırasıyla 45/60 [%75,0] ve 15/60 [%25,0]). Her bir alt grupta yer alan hastaların sayısı yaştan güvenlik 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 reaksiyonlardandır (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 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’ydi (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 görülmemiştir, 20 mg/kg'a kadar tekli dozlar uygulanmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: İmmünosupresanlar, Tümör nekrozis faktör alfa (TNF α) inhibitörleri
ATC kodu: L04AB02

REMSİMA bir biyobenzer üründür.

Etki mekanizması

İnfliximab, tümör nekrozis faktör alfa'nın (TNF α) hem çözünebilen, hem de transmembranöz formlarına yüksek afinite ile bağlanan, ama lenfotoksin α 'ya (TNF β) bağlanmayan kimerik bir insan-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 yanı sıra hücresel 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 hemoglobin düzeyleri düşük olan romatoid artrit hastalarının hemoglobin 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

enflamatuvar belirtici 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, enflamatuvar hücrelerin ince bağırsakların tutulan bölgelerine infiltrasyonunu ve bu bölgelerdeki enflamasyon belirteçlerinin varlığını azalttığını göstermiştir. Bağırsak mukozasının endoskopi ile incelendiği çalışmalar infliximabla tedavi edilen hastalarda mukozal iyileşme olduğunu göstermiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Erişkin romatoid artriti

İnfliximabın etkililiği, iki çok-merkezli, randomize, çift-kör, pivotal klinik çalışmada (ATTRACT ve ASPIRE) değerlendirilmiştir. Her iki çalışmada da, stabil dozlarda folik asidin, oral kortikosteroidlerin (≤ 10 mg/gün) ve/veya non-steroidal antienflamatuvar ilaçların (NSAEİ'lar) eşzamanlı kullanımına izin verilmiştir.

Birincil sonlanım noktaları, Amerikan Romatoloji Koleji kriterleriyle (ATTRACT için ACR20, ASPIRE için dönüm noktası ACR-N) değerlendirildiği şekilde belirti ve semptomlarda azalma, yapısal eklem hasarının önlenmesi ve fiziksel fonksiyonda iyileşme olmuştur. Belirti ve semptomlarda azalma, hem hassas, hem de şiş eklemlerin sayısında ve aşağıdaki 5 kriterden 3'ünde en az %20 iyileşme (ACR20) olarak tanımlanmıştır: (1) değerlendiricinin global değerlendirmesi, (2) hastanın global değerlendirmesi, (3) fonksiyonel/özürlülük ölçütü, (4) görsel analog ağrı skalası ve (5) eritrosit sedimentasyon hızı ya da C-reaktif protein. ACR-N'de ACR20 ile aynı kriterler kullanılmaktadır; bunlar, şiş eklem sayısındaki, hassas eklem sayısındaki en düşük yüzde iyileşme ve ACR yanıtının kalan 5 bileşeninin medyan değeri alınarak hesaplanmaktadır. Hem ellerde, hem de ayaklarda yapısal eklem hasarı (erozyonlar ve eklem boşluğu daralması), toplam van der Heijde-modifiye Sharp skorunda (0-440) başlangıca kıyasla değişiklik ile ölçülmüştür. Hastaların fiziksel fonksiyonunda başlangıç skorlarına kıyasla zamana karşı meydana gelen ortalama değişikliği ölçmek için, Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ; skala 0-3) kullanılmıştır.

ATTRACT çalışması; metotreksat ile tedaviye karşın aktif romatoid artriti olan 428 hastada yapılan plasebo-kontrollü bir çalışmada, hafta 30, 54 ve 102'deki yanıtları değerlendirmiştir. Hastaların yaklaşık %50'sinin fonksiyonel Sınıf III'e dahil olduğu saptanmıştır. Hastalar hafta 0, 2 ve 6'da ve bunun ardından 4 ya da 8 haftada bir olmak üzere plasebo, 3 mg/kg ya da 10 mg/kg infliximab almıştır. Tüm hastalar, çalışmaya kaydedilmeden önce 6 aydır stabil metotreksat dozları almaktaydı (medyan 15 mg/hafta) ve çalışma boyunca stabil dozlarda kalmaları öngörülmüştür.

Hafta 54'te elde edilen bulgular (ACR20, toplam van der Heijde-modifiye Sharp skoru ve HAQ), Tablo 3'te gösterilmiştir. Hafta 30 ve 54'de tüm infliximab gruplarında tek başına metotreksata kıyasla daha yüksek derecelerde klinik yanıt (ACR50 ve ACR70) gözlenmiştir.

Hafta 54’de tüm infliximab gruplarında yapısal eklem hasarı (erozyonlar ve eklem boşluğu daralması) progresyon hızında azalma gözlenmiştir (Tablo 3).

Hafta 54’de gözlenen etkiler, hafta 102’ye kadar korunmuştur. Bazı hastaların tedaviden ayrılması nedeniyle, infliximab ile tek başına metotreksat grubu arasındaki etki farkının büyüklüğü tanımlanamamaktadır.

Tablo 3: 54. haftada ACR20, Yapısal Eklem Hasarı ve Fiziksel Fonksiyon üzerindeki etkiler – ATTRACT

	Kontrol ^a	İnfliximab ^b				Tüm infliximab ^b
		3 mg/kg 8 haftada bir	3 mg/kg 4 haftada bir	10 mg/kg 8 haftada bir	10 mg/kg 4 haftada bir	
ACR20 yanıtı saptanan 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 kıyasla	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
değişiklik (Ortalama ± SD ^c)						
Medyan (Kartiller arası aralık)	4,0 (0,5,9,7)	0,5 (-1,5,3,0)	0,1 (-2,5,3,0)	0,5 (-1,5,2,0)	-0,5 (-3,0,1,5)	0,0 (-1,8,2,0)
Kötüleşme olmayan hastalar/Değerlendirilen hastalar (%) ^c	13/64 (%20)	34/71 (%48)	35/71 (%49)	37/77 (%48)	44/66 (%67)	150/285 (%53)
Başlangıca kıyasla zamana karşı HAQ değişikliği ^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 kaydedilmeden önce 6 ay boyunca stabil metotreksat dozlarıyla tedaviye karşı aktif RA bulunmaktaydı ve çalışma boyunca stabil dozlarda kalmaları öngörülmüştür. Stabil dozlarda oral kortikosteroidlerin (≤10 mg/gün) ve/veya NSAİ’ların eşzamanlı kullanımına izin verilmiş ve folat takviyesi verilmiştir.

b tüm infliximab dozları metotreksat ve folat ile kombinasyon halinde verilmiş, bazıları kortikosteroidler ve/veya NSAİ’lar kullanmıştır

c her bir infliximab tedavi grubu için kontrole karşı p<0,001

d daha büyük değerler, daha fazla eklem hasarını göstermektedir.

e HAQ = Sağlık Değerlendirme Anketi; daha büyük değerler daha az özürüllüğü göstermektedir.

ASPIRE çalışması, erken dönem (hastalık süresi ≤ 3 yıl, medyan 0,6 yıl) aktif romatoid artritli olan (medyan şiş ve hassas eklem sayısı sırasıyla 19 ve 31), daha önce metotreksat kullanmamış 1004 hastada hafta 54’deki yanıtları değerlendirmiştir. Tüm hastalar metotreksat (hafta 8’de 20 mg/hafta’ya optimize edilmiş olmak üzere) ve hafta 0, 2 ve 6’da ve bunun ardından 8 haftada bir olmak üzere plasebo, 3 mg/kg ya da 6 mg/kg infliximab almıştır. Hafta 54’te elde edilen bulgular Tablo 4’te gösterilmiştir.

54 haftalık tedaviden sonra, ACR20, 50 ve 70 yanıtlarına ulaşan hastaların oranı ile yapılan ölçümlere göre, her iki infliximab dozu + metotreksat, belirti ve semptomlarda tek başına metotreksata kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha büyük bir iyileşme sağlamıştır.

ASPIRE çalışmasında, hastaların %90'dan fazlasının en az iki değerlendirilebilir röntgen filmi mevcuttu. Hafta 30 ve 54'de, yapısal hasarın progresyon hızında, infliximab dozu + metotreksat gruplarında tek başına metotreksata kıyasla azalma gözlenmiştir.

Tablo 4: 54. haftada ACRn, Yapısal Eklem Hasarı ve Fiziksel Fonksiyon üzerindeki etkiler – ASPIRE

	Plasebo + MTX	İnfliximab + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Birleşik olarak
Randomize edilen gönüllüler	282	359	363	722
Yüzde ACR iyileşmesi				
Ortalama $\pm$ SD ^a	24,8 $\pm$ 59,7	37,3 $\pm$ 52,8	42,0 $\pm$ 47,3	39,6 $\pm$ 50,1
Toplam van der Heijde-modifiye Sharp skorunda başlangıca kıyasla değişiklik ^b				
Ortalama $\pm$ SD ^a	3,70 $\pm$ 9,61	0,42 $\pm$ 5,82	0,51 $\pm$ 5,55	0,46 $\pm$ 5,68
Medyan	0,43	0,00	0,00	0,00
HAQ'da hafta 30'dan hafta 54'e kadar başlangıca kıyasla iyileşme (zamana göre ortalaması alınmış) ^c				
Ortalama $\pm$ SD ^d	0,68 $\pm$ 0,63	0,80 $\pm$ 0,65	0,88 $\pm$ 0,65	0,84 $\pm$ 0,65

a her bir infliximab tedavi grubu için kontrole karşı $p < 0,001$

b daha büyük değerler, daha fazla eklem hasarını göstermektedir.

c HAQ = Sağlık Değerlendirme Anketi; daha büyük değerler daha az özürüllüğü göstermektedir.

d plasebo + MTX'e karşı, 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 elde edilmiştir. START, randomize, çok-merkezli, çift-kör, 3 kollu, paralel-gruplu bir güvenlik çalışmasıdır. Çalışma kollarından birinde (grup 2, n=329), yeterli yanıt göstermeyen hastalarda 3'ten 9 mg/kg'a kadar 1,5 mg/kg'lık artımlarla doz titrasyonuna izin verilmiştir. Bu hastaların büyük kısmında (%67) hiç doz titrasyonu gerekmemiştir. Doz titrasyonu gereken hastaların %80'inde klinik yanıt ulaşılmış ve bunların büyük kısmında (%64) yalnızca 1,5 mg/kg'lık bir ayarlama gerekmiştir.

Erişkin Crohn hastalığı

Orta ila şiddetli aktif Crohn hastalığında indüksiyon tedavisi

Randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü bir doz-yanıt çalışmasında, aktif Crohn hastalığı (Crohn Hastalığı Aktivite İndeksi (CDAI) $\geq 220 \leq 400$) olan 108 hastada infliximab ile tek doz tedavinin etkililiği değerlendirilmiştir. Bu 108 hastanın 27'sine, tavsiye edilen dozda (5 mg/kg infliximab) tedavi uygulanmıştır. Tüm hastalarda önceki konvansiyonel terapilere yanıt yetersiz olmuştur. Stabil dozlarda konvansiyonel terapilerin eşzamanlı kullanımına izin verilmiş ve hastaların %92'si bu terapileri almaya devam etmiştir.

Birincil sonlanım noktası, klinik yanıt (Crohn hastalığı için tıbbi ürün kullanımında artış ya da cerrahi olmaksızın hafta 4'deki değerlendirmede CDAI'de başlangıca kıyasla ≥ 70 puan azalma olarak tanımlanmaktadır) gözlenen hastaların oranı olmuştur. Hafta 4'te yanıt gözlenen hastalar hafta 12'ye kadar takip edilmiştir. İkincil sonlanım noktaları, hafta 4'te klinik remisyonda (CDAI < 150) olan hastaların oranını ve zamana karşı klinik yanıtı içermiştir.

Tek dozun uygulanmasını takiben, hafta 4'te, 5 mg/kg dozda infliximab ile tedavi uygulanan hastaların 22/27'sinde (%81), plasebo uygulanan hastaların ise 4/25'inde (%16) klinik yanıt gözlenmiştir (p<0,001). Yine hafta 4'te, infliximab ile tedavi uygulanan hastaların 13/27'sinde (%48), plasebo uygulanan hastaların ise 1/25'inde (%4) klinik remisyon (CDAI < 150) saptanmıştır. Maksimum yanıt hafta 4'de olmak üzere, 2 hafta içinde yanıt gözlenmiştir. 12. haftadaki son gözlemden, infliximab ile tedavi uygulanan hastaların 13/27'sinin (%48) hâlâ yanıt verdiği görülmüştür.

Erişkinlerde orta ila şiddetli aktif Crohn hastalığında idame tedavisi

İnfliximab ile tekrarlanan infüzyonların etkililiği, 1 yıllık bir klinik çalışmada (ACCENT I) araştırılmıştır. Orta ila şiddetli aktif Crohn hastalığı (CDAI $\geq 220 \leq 400$) olan toplam 573 hasta, hafta 0'da 5 mg/kg'lık tek bir infüzyon almıştır. Çalışmaya kaydedilen 580 hastanın 178'i (%30,7) endikasyonda tanımlanan popülasyona karşılık gelen şiddetli hastalığı olanlar olarak (CDAI skoru > 300 ve eşzamanlı kortikosteroid ve/veya immünosupresanlar) tanımlanmıştır (bkz. Bölüm 4.1). Hafta 2'de, tüm hastalar klinik yanıt açısından değerlendirilmiş ve 3 tedavi grubundan birine randomize edilmiştir; bir plasebo idame grubu, 5 mg/kg idame grubu ve 10 mg/kg idame grubu. 3 grubun tümüne, hafta 2, 6 ve bunun ardından 8 haftada bir olmak üzere tekrarlanan infüzyonlar uygulanmıştır.

Randomize edilen 573 hastanın 335'inde (%58) hafta 2'de klinik yanıt saptanmıştır. Bu hastalar, hafta 2'de yanıt verenler olarak sınıflandırılmış ve birincil analize dahil edilmiştir (bkz. Tablo 5). Hafta 2'de yanıt vermeyenler olarak sınıflandırılan hastaların %32'sinin (26/81) plasebo idame grubunda olduğu saptanmış ve infliximab grubundaki hastaların %42'sinin (68/163) hafta 6'da klinik yanıtı ulaştığı görülmüştür. Bunun ardından, geç yanıt verenlerin sayısı açısından gruplar arasında fark görülmemiştir.

Eş birincil sonlanım noktaları, hafta 30'da klinik remisyonunda (CDAI < 150) olan hastaların oranı ve hafta 54'e kadar yanıt kaybına kadar geçen zaman olarak belirlenmiştir. Kortikosteroidlerin azaltılarak kesilmesine hafta 6'dan sonra izin verilmiştir.

Tablo 5: Yanıt ve remisyon hızı üzerindeki etkiler, ACCENT I'e ait veriler (Hafta 2'de yanıt verenler)

	ACCENT I (Hafta 2'de yanıt verenler)		
	Hastaların %'si		
	Plasebo İdamesi (n = 110)	İnfliximab İdamesi 5 mg/kg (n = 113) (p değeri)	İnfliximab İdamesi 10 mg/kg (n = 112) (p değeri)
Hafta 54'e kadar yanıt kaybına kadar geçen medyan zaman	19 hafta	38 hafta (0,002)	> 54 hafta (<0,001)
Hafta 30			
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)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
Hafta 54			
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)
Sürekli Steroidsiz Remisyon ^b	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 almakta olan hastalardan, hem hafta 30'da, hem de 54'te CDAI < 150 ve Hafta 54'ten önceki 3 ay içinde kortikosteroid almayanlar.

Hafta 14'ten itibaren, tedaviye yanıt vermiş ancak daha sonra klinik yanıtı kaybetmiş olan hastaların başta randomize edildikleri dozdan 5 mg/kg daha yüksek bir infliximab dozuna geçmelerine izin verilmiştir. 5 mg/kg infliximab dozunda hafta 14'ten sonra klinik yanıtı kaybeden hastaların %89'u (50/56) 10 mg/kg infliximab dozuyla tedaviye yanıt vermiştir.

Hafta 30 ve 54'te, infliximab idame gruplarındaki hastalarda plasebo idame grubuna kıyasla yaşam kalitesi ölçütlerinde iyileşmeler, hastalıkla ilgili hospitalizasyonlarda ve kortikosteroid kullanımında azalma görülmüştür.

Orta ila şiddetli Crohn hastalığı olan ($\text{CDAI} \geq 220 \leq 400$), daha önce biyolojik ürünler ve immünosupresanlar kullanmamış olan ve medyan hastalık süresi 2,3 yıl olan 508 yetişkin hastada yapılan randomize, çift-kör bir aktif komparatör çalışmasında (SONIC), AZA ile ya da AZA olmaksızın infliximab değerlendirilmiştir. Başlangıçta, hastaların %27,4'ü sistemik kortikosteroidler, %14,2'si budesonid ve %54,3'ü 5-ASA bileşikleri almaktaydı. Hastalar, AZA monoterapisi, infliximab monoterapisi ya da infliximab + AZA kombinasyon terapisi almak üzere randomize edilmiştir. İnfliximab, hafta 0, 2, 6'da ve sonra 8 haftada bir 5 mg/kg dozda uygulanmıştır. AZA, günde 2,5 mg/kg dozda verilmiştir.

Çalışmanın birincil sonlanım noktası, hafta 26'da kortikosteroidsiz klinik remisyondur (klinik remisyonda ($\text{CDAI} < 150$) olan ve en az 3 haftadır >6 mg/gün oral sistemik kortikosteroidler (prednizon ya da eşdeğeri) ya da budesonid almayan hastalar olarak tanımlanmıştır. Bulgular için bkz. Tablo 6. Hafta 26'da mukozal iyileşme saptanan hastaların oranları, infliximab + AZA kombinasyonu (%43,9, $p < 0,001$) ve infliximab monoterapi gruplarında (%30,1, $p = 0,023$) AZA monoterapi grubuna (%16,5) kıyasla anlamlı derecede daha büyük olmuştur.

Tablo 6: Hafta 26'da kortikosteroidsiz klinik remisyona ulaşan hastaların yüzdesi, SONIC

	AZA Monoterapisi	İnfliximab Monoterapisi	İnfliximab + AZA Kombinasyon terapisi
Hafta 26			
Tüm randomize hastalar	%30,0 (51/170)	%44,4 (75/169) ($p = 0,006$)*	%56,8 (96/169) ($p = 0,001$)*

* p değerleri, AZA monoterapisine karşı her bir infliximab tedavi grubunu temsil etmektedir.

Hafta 50'de de kortikosteroidsiz klinik remisyona ulaşılmasında benzer eğilimler gözlenmiştir. Ayrıca, infliximab ile IBDQ ile ölçülen yaşam kalitesinde de iyileşme gözlenmiştir.

Fistülizan aktif Crohn hastalığında indüksiyon tedavisi

Fistülizan Crohn hastalığı olan ve en az 3 aydır süren fistülleri bulunan 94 hastada yapılan randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada etkililik değerlendirmesi yapılmıştır. Bu hastaların 31'i, infliximab 5 mg/kg ile tedavi edilmiştir. Hastaların yaklaşık %93'ü daha önce antibiyotik ya da immünosupresif terapisi almıştır.

Stabil dozlarda konvansiyonel terapilerin eşzamanlı kullanımına izin verilmiştir ve hastaların %83'ü bu terapilerin en az birini almaya devam etmiştir. Hastalar hafta 0, 2 ve 6'da üç doz olmak üzere ya plasebo, ya da infliximab almıştır. Hastalar 26. haftaya kadar izlenmiştir. Birincil sonlanım noktası, klinik yanıt görülen hastaların oranı olmuştur; bunun tanımı şöyle yapılmıştır: Crohn hastalığı için tıbbi ürün kullanımında artış ya da cerrahi olmaksızın, en az iki ardışık vizitte (4 hafta arayla) hafifçe bastırıldığında akan fistüllerin sayısında başlangıca kıyasla $\geq$ %50 azalma.

Infliximab ile tedavi edilen ve 5 mg/kg doz rejimi uygulanan hastaların %68'inde (21/31), plasebo uygulanan hastaların ise %26'sında (8/31) klinik yanıt saptanmıştır ($p=0,002$). Infliximab ile tedavi edilen grupta yanıtın başlamasına kadar geçen medyan zaman 2 hafta olmuştur. Yanıtın medyan süresi 12 hafta olmuştur. Ayrıca, tüm fistüllerin kapanması, infliximab ile tedavi edilen hastaların %55'inde, plasebo uygulanan hastaların ise %13'ünde sağlanmıştır ($p=0,001$)

Fistülizan aktif Crohn hastalığında idame tedavisi

Fistülizan Crohn hastalığı olan hastalarda infliximab ile tekrarlanan infüzyonların etkililiği, 1 yıllık bir klinik çalışmada araştırılmıştır (ACCENT II). Toplam 306 hasta, hafta 0, 2 ve 6'da 5 mg/kg olmak üzere 3 doz infliximab almıştır. Başlangıçta, hastaların %87'sinde perianal fistüller, %14'ünde abdominal fistüller ve %9'unda rektovajinal fistüller mevcuttur. Medyan CDAI skoru 180'dir. Hafta 14'te, 282 hasta klinik yanıt açısından değerlendirilmiş ve hafta 46'ya kadar 8 haftada bir olmak üzere plasebo ya da 5 mg/kg infliximab almak üzere randomize edilmiştir.

Hafta 14'te yanıt verenler (195/282) birincil sonlanım noktası (randomizasyondan yanıtın kaybına kadar geçen süre) açısından analiz edilmiştir (bkz. Tablo 7). Kortikosteroidlerin azaltılarak kesilmesine hafta 6'dan sonra izin verilmiştir.

Tablo 7: Yanıt hızı üzerindeki etkiler, ACCENT II'ye ait veriler (Hafta 14'te yanıt verenler)

ACCENT II (Hafta 14'te yanıt verenler)			
	Plasebo İdamesi (n = 99)	Infliximab İdamesi 5 mg/kg (n = 96)	p değeri
Hafta 54'e kadar yanıt kaybına kadar geçen medyan zaman	14 hafta	> 40 hafta	< 0,001
Hafta 54			
Fistül Yanıtı (%) ^a	23,5	46,2	0,001
Tam fistül yanıtı (%) ^b	19,4	36,3	0,009

a Akan fistüllerin sayısında $\geq$ 4 haftalık bir periyot boyunca başlangıca kıyasla $\geq$ %50'lik azalma

b Hiç akan fistülün bulunmaması

Hafta 22'den itibaren, tedaviye yanıt vermiş ancak daha sonra klinik yanıtı kaybetmiş olan hastalar, 8 haftada bir olmak üzere başta randomize edildikleri dozdan 5 mg/kg daha yüksek bir infliximab dozunda aktif tekrar-tedavisine geçiş yapmak için uygun bulunmuştur. 5 mg/kg infliximab dozu uygulanan ve hafta 22'den sonra fistül yanıtının kaybolması nedeniyle geçiş yapan hastaların %57'si (12/21) 10 mg/kg infliximab ile 8 haftada bir uygulanan tekrar-tedavisine yanıt vermiştir.

Plasebo ile infliximab arasında, tüm fistüllerde hafta 54'e kadar devam eden kapanma saptanan hastaların oranı açısından, proktalji, abseler ve idrar yolu enfeksiyonu gibi semptomlar veya tedavi sırasında yeni gelişen fistüllerin sayısı açısından anlamlı bir fark görülmemiştir.

İnfliximab ile 8 haftada bir uygulanan idame tedavisi, hastalıkla ilgili hospitalizasyonları ve cerrahi müdahaleleri plaseboya kıyasla anlamlı derecede azaltmıştır. Ayrıca, kortikosteroid kullanımında azalma ve yaşam kalitesinde iyileşmeler gözlenmiştir.

Erişkinlerde ülseratif kolit

İnfliximabın güvenliliği ve etkililiği, orta ila şiddetli aktif ülseratif koliti olan (Mayo skoru 6 ila 12; Endoskopi alt skoru ≥ 2) ve konvansiyonel terapilere [oral kortikosteroidler, aminosalisilatlar ve/veya immünomodülatörler (6-MP, AZA)] yetersiz yanıt veren erişkin hastalarda yapılan randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü iki klinik çalışmada (ACT 1 ve ACT 2) değerlendirilmiştir. Stabil dozlarda oral aminosalisilatların, kortikosteroidlerin ve/veya immünomodülatör ajanların eşzamanlı kullanımına izin verilmiştir. Hastalar her iki çalışmada hafta 0, 2, 6, 14 ve 22'de ve ACT 1'de hafta 30, 38 ve 46'da plasebo, 5 mg/kg infliximab ya da 10 mg/kg infliximab almak üzere randomize edilmiştir. Kortikosteroidlerin azaltılarak kesilmesine hafta 8'den sonra izin verilmiştir.

Tablo 8: Hafta 8 ve 30'da klinik yanıt, klinik remisyon ve mukozal iyileşme üzerindeki etkiler. ACT 1 ve 2'ye ait birleşik veriler

	Plasebo	İnfliximab		Birleşik
		5 mg/kg	10 mg/kg	
Randomize edilen gönüllüler	244	242	242	484
Klinik yanıtta ve sürekli klinik yanıtta olan gönüllülerin yüzdesi				
Hafta 8'deki klinik yanıt ^a	%33,2	%66,9	%65,3	%66,1
Hafta 30'daki klinik yanıt ^a	%27,9	%49,6	%55,4	%52,5
Sürekli yanıt (hem Hafta 8, hem de Hafta 30'daki klinik yanıt)	%19,3	%45,0	%49,6	%47,3
Klinik remisyonundaki ve sürekli remisyonundaki gönüllülerin yüzdesi				
Hafta 8'deki klinik remisyon ^a	%10,2	%36,4	%29,8	%33,1
Hafta 30'daki klinik remisyon ^a	%13,1	%29,8	%36,4	%33,1
Sürekli yanıt (hem Hafta 8, hem de Hafta 30'da remisyonunda)	%5,3	%19,0	%24,4	%21,7
Mukozal iyileşme görülen gönüllülerin yüzdesi				
Hafta 8'deki mukozal iyileşme ^a	%32,4	%61,2	%60,3	%60,7
Hafta 30'daki mukozal iyileşme ^a	%27,5	%48,3	%52,9	%50,6

a her bir infliximab tedavi grubu için plaseboya karşı $p < 0,001$

İnfliximabın hafta 54'e kadar etkililiği ACT 1 çalışmasında değerlendirilmiştir.

Hafta 54’de, birleşik infliximab tedavi grubundaki hastaların %44,9’unun, plasebo tedavi grubundaki hastaların ise %19,8’sinin klinik yanıtta olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Hafta 54’te klinik remisyon ve mukozal iyileşme saptanan hastaların oranı birleşik infliximab tedavi grubunda plasebo tedavi grubuna kıyasla daha yüksek olmuştur (sırasıyla %34,6 ve %16,5, $p<0,001$ ve %46,1 ve %18,2, $p<0,001$). Hafta 54’te sürekli yanıtta ve sürekli remisyonunda olan hastaların oranları, birleşik infliximab tedavi grubunda plasebo tedavi grubuna kıyasla daha yüksek olmuştur (sırasıyla %37,9 ve %14,0, $p<0,001$ ve %20,2 ve %6,6, $p<0,001$).

Klinik remisyonunda kalırken kortikosteroidleri bırakabilen hastaların oranı, birleşik infliximab tedavi grubunda plasebo tedavi grubuna kıyasla hem hafta 30’da (%22,3 ve %7,2, $p<0,001$, birleşik ACT 1 ve ACT 2 verileri), hem de hafta 54’te (%21,0 ve %8,9, $p=0,022$, ACT 1 verileri) daha yüksek olmuştur.

ACT 1 ve ACT 2 çalışmalarında ve bu çalışmaların uzatmalarında elde edilen ve havuz halinde birleştirilen verilerin başlangıçtan itibaren 54 hafta için analizi, infliximab tedavisi ile ülseratif kolit ile ilgili hospitalizasyonlarda ve cerrahi prosedürlerde azalma olduğunu göstermiştir. Ülseratif kolit ile ilgili hospitalizasyonların sayısı, 5 ve 10 mg/kg infliximab tedavi gruplarında plasebo grubundan anlamlı derecede daha az olmuştur (100 gönüllü-yıl başına ortalama hospitalizasyon sayısı: 21 ve 19, plasebo grubunda 40; sırasıyla $p=0,019$ ve $p=0,007$). Ülseratif kolit ile ilgili cerrahi prosedürlerin sayısı da 5 ve 10 mg/kg infliximab tedavi gruplarında plasebo grubundan daha az olmuştur (100 gönüllü-yıl başına ortalama cerrahi prosedür sayısı: 22 ve 19, plasebo grubunda 34; sırasıyla $p=0,145$ ve $p=0,022$).

Çalışma ajanının ilk infüzyonunu takiben 54 hafta içinde herhangi bir zamanda kolektomi yapılan gönüllülerin oranı ACT 1 ve ACT 2 çalışmalarından ve bu çalışmaların uzatmalarından toplanmış ve havuz halinde birleştirilmiştir. Kolektomi yapılan gönüllülerin sayısı 5 mg/kg infliximab grubunda (28/242 ya da %11,6 [anlamlı değil]) ve 10 mg/kg infliximab grubunda (18/242 ya da %7,4 [$p=0,011$]) plasebo grubuna göre (36/244; %14,8) daha az olmuştur.

Kolektomi insidansındaki azalma, orta ila şiddetli aktif ülseratif koliti olan ve intravenöz kortikosteroidlere yanıt vermeyen, dolayısıyla kolektomi riski daha yüksek olan hastalarda ($n=45$) yapılan başka bir randomize, çift-kör çalışmada da (C0168Y06) incelenmiştir. Tek doz 5 mg/kg infliximab alan hastalarda çalışma infüzyonunu takiben 3 ay içinde gerçekleştirilen kolektomi sayısı plasebo alan hastalardakine kıyasla anlamlı derecede daha az olmuştur (sırasıyla %29,2 ve %66,7, $p=0,017$).

ACT 1 ve ACT 2’de, hastalığa özgü bir ölçüt olan IBDQ’daki iyileşme ile ve jenerik 36 maddelik kısa form anket SF-36’daki iyileşme ile doğrulandığı üzere, infliximab yaşam kalitesini artırmıştır.

Erişkinlerde ankilozan spondilit

Infliximabın etkililiği ve güvenliliği, aktif ankilozan spondiliti olan (Bath Ankilozan Spondilit Hastalık Aktivitesi İndeksi [BASDAI] skoru ≥ 4 ve spinal ağrı 1-10 arası bir skalada ≥ 4) hastalarda yapılan iki çok-merkezli, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir.

3 aylık bir çift-kör faz içeren ilk çalışmada (P01522) 70 hasta, hafta 0, 2, 6’da 5 mg/kg infliximab ya da plasebo almıştır (her bir grupta 35 hasta). Hafta 12’de, plasebo hastaları, 6 haftada bir olmak üzere ve hafta 54’e kadar infliximab 5 mg/kg tedavisine geçirilmiştir. Çalışmanın ilk yılından sonra, 53 hasta açık etiketli bir uzatma çalışmasına alınarak hafta 102’ye kadar devam etmiştir.

İkinci klinik çalışmada (ASSERT), 279 hasta, hafta 0, 2 ve 6'da ve bunun ardından hafta 24'e kadar 6 haftada bir olmak üzere plasebo (Grup 1, n=78) ya da 5 mg/kg infliximab (Grup 2, n=201) almak üzere randomize edilmiştir. Bunun ardından, tüm gönüllüler 6 haftada bir olmak üzere hafta 96'ya kadar infliximab alarak çalışmaya devam etmiştir. Grup 1, 5 mg/kg infliximab almıştır. Grup 2'de, hafta 36'daki infüzyondan itibaren, 2 ardışık vizitte BASDAI skoru ≥ 3 olan hastalar 6 haftada bir olmak üzere hafta 96'ya kadar 7,5 mg/kg infliximab almıştır.

ASSERT'te, belirti ve semptomlarda iyileşme hafta 2 gibi erken bir dönemde gözlenmiştir. Hafta 24'te, ASAS 20 değerlendirmesiyle saptanan yanıt verenler, plasebo grubunda 15/78 (%19), 5 mg/kg infliximab grubunda ise 123/201 (%61) olmuştur ($p<0,001$). Grup 2'deki 95 gönüllü 6 haftada bir olmak üzere 5 mg/kg infliximaba devam etmiştir. Hafta 102'de, 80 gönüllünün infliximab tedavisine hâlâ devam ettiği ve bunların 71'inin (%89) ASAS 20'ye göre yanıt verenler olduğu saptanmıştır.

P01522'de de belirti ve semptomlarda iyileşme hafta 2 gibi erken bir dönemde gözlenmiştir. Hafta 12'de, BASDAI 50'ye göre yanıt verenlerin sayısı plasebo grubunda 3/35 (%9), 5 mg/kg grubunda ise 20/35 (%57) olmuştur ($p<0,01$). 6 haftada bir olmak üzere 5 mg/kg doza devam eden gönüllülerin sayısı 53 olmuştur. Hafta 102'de, 49 gönüllünün infliximab tedavisine hâlâ devam ettiği ve bunların 30'unun (%61) BASDAI 50'ye göre yanıt verenler olduğu saptanmıştır.

Her iki çalışmada da, BASFI ile ölçülen fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesi ve SF-36'nın fiziksel bileşen skoru da anlamlı derecede iyileşmiştir.

Erişkinlerde psöriyatik artrit

Etkililik ve güvenlilik, aktif psöriyatik artriti olan hastalarda yapılan iki çok-merkezli, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir.

İlk klinik çalışmada (IMPACT), infliximabın etkililiği ve güvenliliği, aktif poliartiküler psöriyatik artriti olan 104 hastada araştırılmıştır. 16 haftalık çift-kör faz sırasında, hastalar hafta 0, 2, 6 ve 14'te 5 mg/kg infliximab ya da plasebo almıştır (her bir grupta 52 hasta). Hafta 16'dan itibaren, plasebo hastaları infliximaba geçirilmiş ve bunun ardından tüm hastalar 8 haftada bir olmak üzere hafta 46'ya kadar 5 mg/kg infliximab almıştır. Çalışmanın ilk yılından sonra, 78 hasta açık etiketli bir uzatma çalışmasına alınarak hafta 98'e kadar devam etmiştir.

İkinci klinik çalışmada (IMPACT 2), infliximabın etkililiği ve güvenliliği, aktif psöriyatik artriti olan (≥ 5 şiş eklem ve ≥ 5 hassas eklem) 200 hastada araştırılmıştır. Hastaların %46'sı stabil dozlarda metotreksat almaya devam etmiştir (≤ 25 mg/hafta). 24 haftalık çift-kör faz sırasında, hastalar hafta 0, 2, 6, 14 ve 22'de 5 mg/kg infliximab ya da plasebo almıştır (her bir grupta 100 hasta). Hafta 16'da, hem şiş, hem de hassas eklem sayılarında başlangıça kıyasla $< \%10$ iyileşme görülen 47 plasebo hastası infliximab indüksiyonuna (erken kaçış) geçirilmiştir. Hafta 24'te, plasebo uygulanan tüm hastalar infliximab indüksiyonuna geçirilmiştir. Doz uygulamasına tüm hastalarda hafta 46'ya kadar devam edilmiştir.

IMPACT ve IMPACT 2'de elde edilen temel etkililik bulguları aşağıdaki Tablo 9'da gösterilmiştir:

Tablo 9: IMPACT ve IMPACT 2’de ACR ve PASI üzerindeki etkiler

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Plasebo (Hafta 16)	İnfliximab (Hafta 16)	İnfliximab (Hafta 98)	Plasebo (Hafta 24)	İnfliximab (Hafta 24)	İnfliximab (Hafta 54)
Randomize edilen hastalar	52	52	Mevcut değil ^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) ^b						
N				87	83	82
PASI 75 yanıtı**				1 (%1)	50 (%60)	40 (%48,8)

* Eksik verileri olan gönüllülerin yanıt vermeyenler olarak dahil edildiği ITT analizi.

a IMPACT’a ait hafta 98 verileri, açık etiketli uzatma kısmına giren, plasebodan infliximaba geçirilmiş hastaları ve infliximab hastalarını birleşik olarak içermektedir.

b IMPACT’ta başlangıçta PASI > 2,5 olan hastalara, IMPACT 2’de başlangıçta BSA psöriyazis deri tutulumu >%3 olan hastalara dayanmaktadır.

** IMPACT için PASI 75 skoru düşük N nedeniyle dahil edilmemiştir; IMPACT 2’de, hafta 24’te plaseboya karşı infliximab için p<0,001

IMPACT ve IMPACT 2’de, klinik yanıtlar 2. hafta gibi erken bir dönemde gözlenmiş ve sırasıyla hafta 98’e ve hafta 54’e kadar korunmuştur. Etkililik, eşzamanlı metotreksat kullanımı ile ya da eşzamanlı metotreksat kullanımı olmaksızın gösterilmiştir. İnfliximab ile tedavi edilen hastalarda, psöriyatik artrit periferik aktivite karakteristiğine ait parametrelerde (şiş eklemlerin sayısı, ağrılı/hassas eklemlerin sayısı, daktilit ve entesopati varlığı gibi) azalmalar gözlenmiştir.

IMPACT 2’de, radyografik değişiklikler değerlendirilmiştir. Ellerin ve ayakların radyografları, başlangıçta, hafta 24 ve 54’te toplanmıştır. Toplam modifiye vdH-S skorunda başlangıça kıyasla değişiklik ile ölçüldüğü şekilde, hafta 24’teki birincil sonlanım noktasında plasebo ile karşılaştırma yapıldığında infliximab tedavisi, periferik eklem hasarının progresyon hızını azaltmıştır (ortalama $\pm$ SD skor plasebo grubunda $0,82 \pm 2,62$, infliximab grubunda ise $-0,70 \pm 2,53$; p<0,001). İnfliximab grubunda, toplam modifiye vdH-S skorundaki ortalama değişiklik hafta 54’teki zaman noktasında 0’ın altında kalmıştır.

İnfliximab ile tedavi edilen hastalar, HAQ ile değerlendirilen fiziksel fonksiyonda anlamlı iyileşme göstermiştir. Ayrıca, IMPACT 2’de SF-36’nın fiziksel ve mental bileşen özet skorları ile yapılan ölçümlerde, sağlıkla ilgili yaşam kalitesinde de anlamlı iyileşmeler gösterilmiştir.

Erişkinlerde psöriyazis

İnfliximabın etkililiği, iki çok-merkezli, randomize, çift-kör çalışmada değerlendirilmiştir: SPIRIT ve EXPRESS. Her iki çalışmaya, plak tip psöriyazisi olan (Vücut Yüzey Alanı [BSA] $\geq$ %10 ve Psöriyazis Alan ve Şiddet İndeksi [PASI] skoru $\geq$ 12) hastalar dahil edilmiştir. Her iki çalışmada birincil sonlanım noktası, hafta 10’da PASI skorunda başlangıça kıyasla $\geq$ %75 iyileşme sağlanan hastaların yüzdesi olarak belirlenmiştir.

SPIRIT çalışmasında, infliximab indüksiyon terapisinin etkililiği, plak tip psöriyazisi olan ve daha önce PUVA ya da sistemik terapi almış olan 249 hastada değerlendirilmiştir. Hastalara hafta 0, 2 ve 6'da 3 ya da 5 mg/kg infliximab ya da plasebo infüzyonları uygulanmıştır. PGA skoru ≥ 3 olan hastalar, hafta 26'da aynı tedavinin ilave bir infüzyonunu almak üzere uygun bulunmuştur.

SPIRIT çalışmasında, hafta 10'da 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 olmuştur ($p<0,001$). Hafta 26'da (son indüksiyon dozundan yirmi hafta sonra), 5 mg/kg grubundaki hastaların %30'unun ve 3 mg/kg grubundaki hastaların %13,8'inin PASI 75'e göre yanıt verenler oldukları saptanmıştır. Hafta 6 ile 26 arasında, psöriyazis semptomları kademeli olarak geri dönmüş, hastalığın relapsına kadar geçen medyan zaman > 20 hafta olmuştur. Rebound gözlenmemiştir.

EXPRESS çalışmasında, infliximab indüksiyon ve idame terapisinin etkililiği, plak tip psöriyazisi olan 378 hastada değerlendirilmiştir. Hastalar hafta 0, 2 ve 6'da 5 mg/kg infliximab ya da plasebo infüzyonları almış, bunun ardından plasebo grubunda 8 haftada bir olmak üzere hafta 22'ye kadar, infliximab grubunda ise hafta 46'ya kadar idame terapisi uygulanmıştır. Hafta 24'te, plasebo grubu infliximab indüksiyon terapisine (5 mg/kg) ve bunu takiben infliximab idame terapisine (5 mg/kg) geçirilmiştir. Tırnak psöriyazisi, Tırnak Psöriyazisi Şiddet İndeksi (NAPSI) kullanılarak değerlendirilmiştir. Hastaların %71,4'ü daha önce PUVA, metotreksat, siklosporin ya da asitretin ile tedavi görmüştür, tedaviye dirençli olmaları bir gereklilik değildir. Temel bulgular Tablo 10'da sunulmuştur. İnfliximab ile tedavi uygulanan gönüllülerde, ilk vizitte (hafta 2) anlamlı PASI 50 yanıtları ve ikinci vizitte (hafta 6) PASI 75 yanıtları görülmüştür. Etkililik, daha önce sistemik terapilere maruz kalmış olan hasta alt grubunda, genel çalışma popülasyonu ile karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur.

Tablo 10: Özet olarak PASI yanıtı, PGA yanıtı ve tüm tırnakları temizlenen hastaların yüzdesi (Hafta 10, 24 ve 50'de) – EXPRESS

	Plasebo → İnfliximab 5 mg/kg (hafta 24'te)	İnfliximab 5 mg/kg
Hafta 10		
N	77	301
$\geq$ %90 iyileşme	1 (%1,3)	172 (%57,1) ^a
$\geq$ %75 iyileşme	2 (%2,6)	242 (%80,4) ^a
$\geq$ %50 iyileşme	6 (%7,8)	274 (%91,0)
temizlenen (0) ya da minimal (1) PGA	3 (%3,9)	242 (%82,9) ^{ab}
temizlenen (0) ya da minimal (1) ya da hafif (2) PGA	14 (%18,2)	275 (%94,2) ^{ab}
Hafta 24		
N	77	276
$\geq$ %90 iyileşme	1 (%1,3)	161 (%58,3) ^a
$\geq$ %75 iyileşme	3 (%3,9)	227 (%82,2) ^a
$\geq$ %50 iyileşme	5 (%6,5)	248 (%89,9)
temizlenen (0) ya da minimal (1) PGA	2 (%2,6)	203 (%73,6) ^a
temizlenen (0) ya da minimal (1) ya da hafif (2) PGA	15 (%19,5)	246 (%89,1) ^a
Hafta 50		

	Plasebo → İnfliximab 5 mg/kg (hafta 24'te)	İnfliximab 5 mg/kg
N	68	281
≥ %90 iyileşme	34 (%50,0)	127 (%45,2)
≥ %75 iyileşme	52 (%76,5)	170 (%60,5)
≥ %50 iyileşme	61 (%89,7)	193 (%68,7)
temizlenen (0) ya da minimal (1) PGA	46 (%67,6)	149 (%53,0)
temizlenen (0) ya da minimal (1) ya da hafif (2) PGA	59 (%86,8)	189 (%67,3)
Tüm tırnaklar temizlenmiş^c		
Hafta 10	1/65 (%1,5)	16/235 (%6,8)
Hafta 24	3/65 (%4,6)	58/223 (%26,0) ^a
Hafta 50	27/64 (%42,2)	92/226 (%40,7)

a her bir infliximab tedavi grubu için kontrole karşı p<0,001

b n = 292

c Analiz, başlangıçta tırnak psöriyazisi olan gönüllülere (gönüllülerin %81,8'i) dayanılarak yapılmıştır. Başlangıçtaki ortalama NAPSİ skorları, infliximab ve plasebo grubunda sırasıyla 4,6 ve 4,3 olarak saptanmıştır.

DLQI'de (p<0,001) ve SF 36'nın fiziksel ve mental bileşen skorlarında (her bir bileşenin karşılaştırması için p<0,001) başlangıca kıyasla anlamlı iyileşmeler gösterilmiştir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik Crohn hastalığı (6 ila 17 yaş)

REACH çalışmasında, orta ila şiddetli, aktif Crohn hastalığı olan (medyan pediyatrik CDAI 40 olan) ve konvansiyonel terapilere yetersiz yanıt veren 112 hasta (6 ila 17 yaşında, medyan yaş 13,0 yıl) hafta 0, 2 ve 6'da 5 mg/kg infliximab almıştır. Tüm hastaların stabil dozda 6-MP, AZA ya da MTX almakta olması şart koşulmuştur (%35'i başlangıçta aynı zamanda kortikosteroidler almaktaydı). Hafta 10'da araştırmacı tarafından yapılan değerlendirmede klinik yanıtta oldukları saptanan hastalar randomize edilmiş ve idame tedavisi rejimi olarak 8 haftada bir ya da 12 haftada bir 5 mg/kg infliximab almıştır. İdame tedavisi sırasında yanıt kaybı olduğu takdirde, daha yüksek bir doza (10 mg/kg) geçilmesine ve/veya doz aralıklarının kısaltılmasına (8 haftada bir) izin verilmiştir. Değerlendirilebilir otuziki (32) pediyatrik hasta (8 haftada bir idame grubunda 9 gönüllü ve 12 haftada bir idame grubunda 23 gönüllü) geçiş yapmıştır. Bu hastaların yirmidördünde (%75,0) geçiş yaptıktan sonra klinik yanıt yeniden kazanılmıştır.

Hafta 10'da klinik yanıtta olan gönüllülerin oranı %88,4 (99/112) olarak bulunmuştur. Hafta 10'da klinik remisyona ulaşan gönüllülerin oranı %58,9 (66/112) olarak bulunmuştur.

Hafta 30'da, klinik remisyonda olan gönüllülerin oranı 8 haftada bir idame tedavisi grubunda 12 haftada bir idame grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %59,6, 31/52 ve %35,3, 18/51; p=0,013). Hafta 54'teki rakamlar, 8 haftada bir idame tedavisi grubunda %55,8 (29/52) ve 12 haftada bir idame tedavisi grubunda %23,5 (12/51) olarak bulunmuştur (p<0,001).

Fistüller hakkındaki veriler, PCDAI skorlarından elde edilmiştir. 8 haftada bir ve 12 haftada bir idame grupları birlikte değerlendirildiğinde, başlangıçta fistülleri olan 22 gönüllünün %63,6'sının (14/22), %59,1'inin (13/22) ve %68,2'sinin (15/22) sırasıyla hafta 10, 30 ve 54'te tam fistül yanıtı gösterdiği saptanmıştır.

Ayrıca, başlangıç ile karşılaştırma yapıldığında, yaşam kalitesinde ve boyda istatistiksel ve klinik olarak anlamlı iyileşmeler ve kortikosteroid kullanımında anlamlı bir azalma gözlenmiştir.

Pediyatrik ülseratif kolit (6 ila 17 yaş)

İnfliximabın güvenliliği ve etkililiği, orta ila şiddetli aktif ülseratif koliti olan (Mayo skoru 6 ila 12; endoskopik alt skor ≥ 2) olan ve konvansiyonel terapilere yetersiz yanıt veren, yaşları 6 ila 17 arasında değişen (medyan yaş 14,5) 60 pediyatrik hastada yapılan çok-merkezli, randomize, açık etiketli, paralel-gruplu bir klinik çalışmada (C0168T72) değerlendirilmiştir. Başlangıçta hastaların %53'ü immünomodülatör terapi (6-MP, AZA ve/veya MTX) ve %62'si kortikosteroidler almaktadır. Hafta 0'dan sonra immünomodülatörlerin kesilmesine ve kortikosteroidlerin azaltılarak kesilmesine izin verilmiştir.

Tüm hastalar, hafta 0, 2 ve 6'da 5 mg/kg infliximab ile bir indüksiyon rejimi almıştır. Hafta 8'de infliximaba yanıt vermeyen hastalara (n=15) daha fazla tıbbi ürün verilmemiş ve bu hastalar güvenlilik takibi için çağrılmıştır. Hafta 8'de 45 hasta randomize edilmiş ve idame tedavi rejimi olarak 8 haftada bir ya da 12 haftada bir 5 mg/kg infliximab almıştır.

Hafta 8'de klinik yanıtta olan hastaların oranı %73,3 (44/60) olarak bulunmuştur. Hafta 8'deki klinik yanıt, başlangıçta eşzamanlı immünomodülatör kullananlarla kullanmayanlar arasında benzer bulunmuştur. Hafta 8'de Pediyatrik Ülseratif Kolit Aktivite İndeksi (PUCAI) skoru ile yapılan ölçümle klinik remisyon %33,3 (17/51) olarak bulunmuştur.

Hafta 54'de PUCAI skoru ile yapılan ölçümde klinik remisyonda olan hastaların oranı 8 haftada bir idame grubunda %38 (8/21) ve 12 haftada bir idame grubunda %18 (4/22) olarak bulunmuştur. Başlangıçta kortikosteroidler almakta olan hastalarda, hafta 54'te remisyonda olan ve kortikosteroidler almayan hastaların oranı 8 haftada bir idame grubunda %38,5 (5/13) ve 12 haftada bir idame grubunda %0 (0/13) olarak bulunmuştur.

Bu çalışmada, 12 ila 17 yaş grubundaki hastaların sayısı 6 ila 11 yaş grubundakilerden daha fazladır (45/60 ve 15/60). Her bir alt gruptaki hastaların sayısı yaştan etkisi hakkında kesin sonuçlara varılmasını sağlayamayacak kadar az olsa da, daha genç yaş grubunda doz artırımı yapılan ya da yetersiz yanıt nedeniyle tedaviyi bırakan hastaların sayısı daha fazla olmuştur.

Diğer pediyatrik endikasyonlar

Pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

1, 3, 5, 10 veya 20 mg/kg'lık tek doz infliximab 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 tek 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.

Infliximabın tekrarlayan uygulamaları sırasında (fistülizan Crohn hastalığında 0, 2 ve 6. haftalarda 5 mg/kg; romatoid artrit 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:
Infliximabın eliminasyon yolları belirlenmemiş; idrarda değişmeden atılan infliximaba rastlanmamıştır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Erişkinlerde 1, 3, 5, 10 veya 20 mg/kg'lık tek doz infliximab infüzyonları ile maksimum serum konsantrasyonu (C_{maks}) ve konsantrasyon-zaman eğri altında kalan alanında (EAA), dozla orantılı artışlar elde edilmiştir, bu da doğrusal farmakokinetiğe işaret etmektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriatrik 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 tıbbi ürüne maruz kalımdan yaklaşık % 20 daha düşük olduğunu göstermiştir. 2 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 hastalığı olanlarda infliximabın farmakokinetiği incelenmemiştir. Romatoid artritli hastalarda, dağılım hacminin ve klerensin, yaşa ve ağırlığa bağlı olarak önemli ölçüde değişmediği gözlenmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Infliximab, insan ve şempanzeler dışındaki diğer türlerden elde edilen TNF α ile çapraz reaksiyona girmez. Bu nedenle infliximab ile ilgili klasik klinik öncesi veriler sınırlıdır. Fareye ait TNF α '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 α 'sına karşı aynı analog antikorun kullanılması ile, tedavi edilen bazı erkek farelerin 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 α '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

Sukroz

Polisorbat 80

Sodyum dihidrojen fosfat monohidrat

Disodyum hidrojen fosfat dihidrat

6.2. Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları yapılmadığından bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Sulandırmadan önce:

2 °C - 8 °C'de 60 ay

REMSİMA, orijinal son kullanma tarihini geçmeyecek şekilde 6 aya kadar bir sefere mahsus olmak üzere orijinal karton kutusunun içinde maksimum 25°C'ye kadar olan sıcaklıklarda saklanabilir. Yeni son kullanma tarihi karton kutunun üzerine yazılmalıdır. Buzdolabından çıkarıldıktan sonra, REMSİMA saklanmak üzere buzdolabına tekrar koyulmamalıdır.

Sulandırıldıktan ve seyreltikten sonra:

Seyreltilen çözeltinin kullanma anındaki kimyasal ve fiziksel stabilitesi 2°C - 8°C'de 28 güne kadar ve ek olarak buzdolabından çıkartıldıktan sonra 25°C'de 24 saat için gösterilmiştir. Mikrobiyolojik yönden, infüzyon çözeltisi mümkün olan en kısa zamanda uygulanmalıdır. Eğer sulandırma/seyreltme kontrollü ve valide edilmiş aseptik şartlarda gerçekleşmediyse ve ürün hemen kullanılmazsa, kullanımdan önceki saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve normal şartlarda 2°C – 8°C'de 24 saati geçmemelidir.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C - 8°C arasında buzdolabında saklayınız.

Ürün sulandırılmadan önce 25 °C'ye kadar saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

Ürün sulandırıldıktan sonraki saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda; klorobutil kauçuk tıpalı veya teflon kaplı butil kauçuk tıpalı, alüminyum başlıklı, polipropilen geçme düğmeli, toz içeren Tip I cam flakon.

Paket içeriği 1 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği’ne uygun olarak imha edilmelidir.

Hazırlama ve Kullanım - hazırlama, sulandırma ve uygulama talimatları

1. İhtiyaç duyulan doz ve REMSİMA flakonu sayısını hesaplayınız. Her REMSİMA flakonu 100 mg infliximab içermektedir. Gerekli olan hazırlanmış REMSİMA çözeltisinin toplam hacmini hesaplayınız.
2. Aseptik koşullar altında 21 gauge (0,8 mm) veya daha küçük iğnesi olan bir enjektör kullanarak, her REMSİMA 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 ya da renk değişikliği oluşmuş ise çözeltiyi kullanmayınız.
3. Hazırlanmış REMSİMA çözeltisinin tamamını, sodyum klorür 9 mg/ml (%0,9) infüzyon çözeltisi ile 250 ml’ye seyreltiniz. Hazırlanmış REMSİMA çözeltisini başka bir çözelti ile seyreltmeyiniz. Seyreltme, 250 ml’lik cam şişe ya da infüzyon torbasından, hazırlanmış REMSİMA çözeltisinin hacmine eşit hacimde sodyum klorür 9 mg/ml (%0,9) infüzyon çözeltisi çekilerek yapılabilir. Hazırlanmış REMSİMA çözeltisinin ihtiyaç duyulan miktarını 250 ml’lik infüzyon şişesi ya da torbasına yavaşça ekleyiniz. Hafif hareketlerle karıştırınız. 250 ml’den büyük hacimler için infüzyon çözeltisinin konsantrasyonunun 4 mg/ml’den fazla olmadığına emin olmak amacıyla daha büyük bir infüzyon torbası (örneğin 500 ml, 1000 ml) ya da birkaç tane 250 ml’lik infüzyon torbası kullanınız. İnfüzyon çözeltisi sulandırılıp seyreltikten sonra buzdolabında saklanırsa, çözelti, 4. adımdan (infüzyon) önce 25°C’lik ısıya gelmesi için oda sıcaklığında 3 saat bekletilmelidir. 2°C - 8°C’de 24 saatten uzun saklama sadece REMSİMA’nın infüzyon torbası içerisinde hazırlanması için geçerlidir.
4. İnfüzyon çözeltisini spesifik endikasyonlar için tavsiye edilen infüzyon zamanından (bkz. Bölüm 4.2) 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 uygulaması mümkün olduğunca çabuk ve hazırlama ve seyreltme işleminden sonraki 3 saat içerisinde yapılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanımdaki saklama süreleri ve kullanım öncesi şartlar kullanıcının sorumluluğundadır ve eğer sulandırma/seyreltme kontrollü ve valide edilmiş aseptik şartlarda gerçekleşmediyse, normal şartlarda 2°C - 8°C’de 24 saatten uzun olmamalıdır (bkz. Bölüm 6.3). İnfüzyon çözeltisinin kullanılmadan kalan herhangi bir bölümünü tekrar kullanılmak üzere saklamayınız.

5. REMSİMA'nın diğer ajanlar ile birlikte uygulanmasının değerlendirildiği, fiziksel-biyokimyasal geçimlilik çalışmaları yapılmamıştır. REMSİMA'yı diğer ajanlar ile birlikte aynı yoldan eş-zamanlı olarak infüze etmeyiniz.
6. Uygulamadan önce REMSİMA'yı partikül 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

CELLTRION HEALTHCARE İLAÇ SANAYİ VE TİCARET LİMİTED ŞİRKETİ

Eski Büyükdere Caddesi No:14 Park Plaza Kat:7 Bağımsız Bölüm 19-D Maslak, Sarıyer/
İstanbul

Tel: 0212 347 70 59

Faks: 0212 347 37 17

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2014/542

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 11/07/2014

Ruhsat yenileme tarihi: 11/07/2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ