

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REMICADE® 100 mg Konsantre i.v. İnfüzyon Çözeltisi Hazırlamak için
Liyofilize Toz İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 100 mg Infliksimab
Yardımcı maddeler: 500mg Sakkaroz
“Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız.”

3. FARMASÖTİK FORM

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

Romatoid artrit

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

- Metotreksat dahil hastalığı modifiye edici diğer anti-romatizmal ilaçlarla (DMARDs) tedaviye karşın hastalığı aktif olan kişiler

Bu hasta popülasyonunda eklem hasarı gelişiminin azaldığı X ışını ile yapılan ölçümlerle saptanmıştır (Bkz. Farmakodinamik özellikler).

Erişkinlerdeki Crohn hastalığı

REMICADE;

- Kortikosteroid ve/veya immünsupresan ilaçlarla konvansiyonel tedaviyi yeterli sürede ve tam olarak aldıkları halde yarar görmeyenler ya da bu tedavileri tolere edemeyen veya tedavilerin uygulanmasının kontrendike olduğu aktif ve şiddetli Crohn Hastalığı'nın tedavisinde,

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

Pediyatrik Crohn hastalığı:

REMICADE'in endikasyonları:

6-17 yaş grubunda yer alan ve bir kortikosteroid, bir immünmodülatör ve primer beslenme tedavisi dahil konvansiyonel tedavilere yanıt alınamayan ya da bu tedavileri tolere edemeyen veya söz konusu tedavilerin kontrendike olduğu pediyatrik hastalardaki şiddetli, aktif Crohn hastalığının tedavisinde endikedir.

Ülseratif kolit:

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

Ankilozan spondilit

REMICADE;

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

Psöriyatik artrit

REMICADE;

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

REMICADE;

- metotreksat ile kombine şekilde

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

REMICADE'in psöriyatik artrit hastalarında fiziksel fonksiyonları iyileştirdiği ve radyolojik ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir.

Psöriyazis

REMICADE;

Siklosporin, metotreksat veya PUVA tedavisi dahil diğer sistemik tedavilere cevap vermeyen, bu tedavilerin kontrendike olduğu veya toleransın olmadığı yetişkinlerde, orta ila ciddi plak psöriyazis tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

REMICADE ile tedavi edilen hastalara Hasta Bilgilendirme Kılavuzu ve REMICADE Hasta Bilgi Kartı verilmelidir.

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

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

Her endikasyonda hastalar için önerilen infüzyon süresi, ilgili endikasyon başlığı altında açıklanmıştır. REMICADE uygulanan tüm hastalar, infüzyon sonrasında akut infüzyon reaksiyonları açısından en az 1-2 saat gözlem altında tutulmalıdırlar. Bu etkilerin tedavisinde gerekli olabilecek, adrenalin, antihistaminikler ve kortikosteroidler gibi ilaçlar ve hava yolunu açık tutmak için gereken diğer araçlar hazır bulundurulmalıdır. İnfüzyona bağlı reaksiyon riskini azaltmak için hastalara REMICADE'den önce bir antihistaminik, hidrokortizon ve/veya parasetamol verilebilir ve özellikle daha önce infüzyona bağlı reaksiyonlar oluşmuş ise, infüzyona bağlı reaksiyon riskini azaltmak için infüzyon hızı azaltılabilir (Bkz. Uyarılar/Önlemler).

REMICADE tedavisi sırasında, kortikosteroidler, immünsupresanlar gibi birlikte uygulanan diğer ilaçlar optimize edilmelidir.

Kullanıma Hazırlama ve uygulama talimatı için bkz bölüm 6.6.

Erişkinler (≥ 18 yaşında)

Romatoid Artrit

Önceden REMICADE tedavisi görmemiş olan hastalar: Başlangıçta, 2 saatlik bir süre boyunca 3 mg/kg dozunda intravenöz infüzyon; ilk infüzyondan 2 ve 6 hafta sonra 3 mg/kg dozlarında intravenöz infüzyon; ve bundan sonra 8 haftada bir aynı dozda infüzyonlar şeklinde uygulanır. REMICADE, metotreksat ile kombinasyon halinde verilmelidir.

Başlangıçta üç kez 2 saatlik REMICADE infüzyonunu tolere eden, dikkatle seçilmiş romatoid artrit hastalarında, daha sonraki infüzyonların 1 saatten daha kısa olmayan bir süre içinde uygulanması göz önünde bulundurulmalıdır. 6 mg/kg'ın üzerindeki dozlarda kısaltılmış infüzyonlar incelenmemiştir.

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

Şiddetli ve Aktif Crohn Hastalığı

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

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

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

Fistülizan Aktif Crohn Hastalığı

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

Cevap gelişen hastalarda devam edilecek tedavi stratejileri şunlardır:

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

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 alınabileceği göstermektedir (bkz. Farmakodinamik Özellikler). 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, REMICADE son infüzyonu izleyen 16 hafta içinde, tekrar uygulanabilir. Klinik çalışmalarda gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları nadirdir ve 1 yıldan kısa bir süre REMICADE'siz geçen dönemlerden sonra gözlenmiştir. REMICADE kullanılmayan 16 haftalık bir aradan sonra tekrar REMICADE uygulamasının güvenilirliği ve etkinliği henüz gösterilmemiştir. Bu durum hem Crohn hastalığı hem de romatoid artrit için geçerlidir.

Ülseratif kolit

Başlangıçta 2 saatlik bir süre boyunca 5 mg/kg dozunda intravenöz infüzyon; ilk infüzyondan 2 ve 6 hafta sonra 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.

Ankilozan Spondilit

Başlangıçta, 2 saatlik bir süre boyunca 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 (örneğin 2 dozdan sonra) infliksimab tedavisine devam edilmemelidir.

Ankilozan Spondilit'te tedavinin tekrarlanması

Her 6-8 haftada bir yapılan uygulama dışında, tedavinin tekrarlanmasının güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır.

Psöriyatik artrit

Başlangıçta, 2 saatlik bir süre boyunca 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 güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır.

Psöriyazis

Başlangıçta, 2 saatlik bir süre boyunca 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 (örneğin 4 dozdan sonra) infliksimab tedavisine devam edilmemelidir.

Psöriyazis'te tedavinin tekrarlanması

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik Popülasyon

Crohn hastalığı (6-17 yaş grubu)

Başlangıçta, 2 saatlik bir süre boyunca 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. Klinik faydanın devam ettirilebilmesi için bazı hastalarda daha kısa doz aralığına ihtiyaç duyulurken, diğerlerinde daha uzun doz aralığı yeterli olabilir. Mevcut veriler, tedavinin ilk 10 haftasında yanıt alınamayan pediyatrik hastalarda infliksimab tedavisine devam edilmemelidir.

Geriyatrik Popülasyon:

Yaşlı hastalarda REMICADE ile özel çalışmalar yapılmamıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

REMICADE;

- Tüberküloz ya da sepsis, apseler ve fırsatçı enfeksiyonlar gibi ciddi enfeksiyonları olan hastalar (Bkz. Uyarılar/Önlemler)
- Orta dereceli ya da ciddi kalp yetmezliği olan hastalar (New York Kalp Cemiyeti - NYHA- sınıf III/IV) (Bkz. Uyarılar/Önlemler ve Yan Etkiler/Advers Etkiler)
- İnfliksimaba (Bkz. Yan Etkiler/Advers Etkiler), ilacın bileşenlerinden herhangi birine ya da mürin proteinlerine karşı bilinen bir aşırı duyarlılığı olan hastalar.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

İnfüzyon reaksiyonları ve hipersensitivite

REMICADE tedavisi sırasında ve sonrasında hastalar tüberküloz da dahil olmak üzere enfeksiyonlar açısından yakından izlenmelidir. İnfliksimabın eliminasyonu altı aya kadar uzayabildiği için, hastaların bu dönemde yakından izlenmeleri önem taşımaktadır. Hastada

ağır bir enfeksiyon ya da sepsis gelişmesi durumunda REMICADE tedavisine son verilmelidir.

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

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

TNF blokerleri kullanan hastalar ciddi enfeksiyonlara karşı daha duyarlı hale gelmektedirler. İnfliksimab ile tedavi edilen hastalarda, bazıları ölümcül olmak üzere sepsis ve pnömoni dahil tüberküloz, bakteriyel enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlar, invazif fungal enfeksiyonlar ve diğer fırsatçı enfeksiyonlar gözlenmiştir.

REMICADE tedavisi altında yeni enfeksiyon gelişen hastalar yakından takip edilmeli ve tam diagnostik değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Hastada yeni ciddi enfeksiyon veya sepsis gelişmesi durumunda REMICADE uygulaması sona erdirilmeli ve enfeksiyon kontrol altına alınıncaya kadar uygun bir antimikrobiyal veya antifungal tedavi uygulanmalıdır. Histoplazmoz, koksidiomikoz veya blastomikoz gibi invazif fungal enfeksiyonların endemik olduğu bölgelerde yaşayan veya bu bölgelere seyahat eden hastalarda REMICADE tedavisi başlatılmadan önce infliksimab'ın yarar/zarar oranı dikkatle tartılmalıdır.

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

REMICADE tedavisi alan hastalarda görülen en yaygın fırsatçı enfeksiyonlar; pnömositoz, listeriositoz ve aspergillozu içermektedir.

Klinik çalışmalarda enfeksiyonlar pediyatrik hasta popülasyonlarında, erişkin hasta popülasyonlarına kıyasla daha sık bildirilmiştir (bkz İstenmeyen Etkiler).

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

Aktif tüberküloz tanısı konulursa REMICADE tedavisine başlanmamalıdır (Bkz. Kontrendikasyonlar).

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

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

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

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

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

Akut süperatif fistülleri olan fistülizan Crohn hastalarında, özellikle apse olmak üzere muhtemel bir enfeksiyon kaynağı ekarte edilmediği sürece REMICADE tedavisine başlanmamalıdır (Bkz. Kontrendikasyonlar).

Hepatit B Reaktivasyonu

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

Hepatobiliyer Olaylar

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

(yüzey antijeni-pozitif olan) hastalarda hepatit B'nin, REMICADE tedavisi sırasında tekrar aktive olduğu gözlenmiştir. REMICADE dahil immünosupresan ilaç tedavisine başlanmadan önce hastalar, Hepatit B Virüsü (HBV) enfeksiyonu açısından test edilmelidir. Hepatit B yüzey antijeni pozitif bulunan hastalarda, hepatit B tedavisinde uzmanlaşmış bir doktorla konsültasyon yapılması önerilir. Kronik hepatit B taşıyıcıları REMICADE tedavisine başlanmadan önce, ayrıca bu tedavi sırasında gereken şekilde değerlendirilip izlenmeli ve buna, tedavinin bırakılmasından sonra birkaç ay boyunca devam edilmelidir.

REMICADE'in TNF α inhibitörü ve anakinra ile birlikte kullanılması

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

TNF α inhibitörü ve abatasept ile birlikte kullanılması

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

Biyolojik DMARD'lar arasında geçiş

Bir biyolojikten diğerine geçiş sırasında, hasta enfeksiyon belirtileri için izlenmeye devam edilmelidir.

Hematolojik reaksiyonlar

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

Aşılamalar

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

Pediyatrik Crohn hastalarında REMICADE tedavisine başlanmadan önce eğer mümkünse, güncel aşilama kılavuzları uyarınca tüm aşilar yapılmış olmalıdır.

Otoimmün süreçler

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

Nörolojik Bozukluklar

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

Pediyatrik Malignite

Pazarlama-sonrası; juvenil idiyopatik artrit (JIA), Crohn hastalığı veya diğerk hastalıklar nedeniyle REMICADE dahil TNF-blokerleri kullanan ve tedavi başlangıcında en fazla 18 yaşında çocuklar, ergenler ve genç erişkinlerde (22 yaşına kadar), bazıları ölümle sonuçlanan maligniteler bildirilmiştir. Bunların yaklaşık yarısı lenfomadır. Diğerk vakalardaki maligniteler ise çeşitlilik göstermektedir ve genellikle çocuklarla ergenlerde görülmeyen maligniteleri kapsar. Söz konusu hastaların çok büyük bir bölümünün, TNF-blokerleri ile eş zamanlı olarak metotreksat, azatiyoprin veya 6-merkaptopurin gibi immünsupresan ilaçlar almakta oldukları bildirilmiştir. TNF-blokerlerinin çocuklarda ve ergenlerde malignitelerin gelişmesindeki rolü, henüz açıkça bilinmemektedir.

Maligniteler ve Lenfoproliferatif Bozukluklar

TNF-bloke edici ajanlarla yapılan klinik çalışmaların kontrollü bölümlerinde, kontrol hastalarıyla karşılaştırıldığında, TNF bloke edici ajan alan hastalar arasında lenfomayıda içeren daha fazla malignite gözlemlenmiştir. REMICADE ile onaylanmış tüm endikasyonlar üzerinde yürütölen klinik araştırmalarda, REMICADE ile tedavi edilen hastalarda lenfoma oluşumu seyrek tir ama lenfoma insidansı genel popölasyonda beklenenden daha yüksektir. Ayrıca uzun süreli, yüksek aktif inflamatuvar hastalığı olan romatoid artritli hastalarda, risk değerlendirmesini zorlaştıran artmış lenfoma riski geçmişı vardır. Orta - şiddetli kronik obstrüktif akciğerk hastalığı (KOA H) olan hastalarda REMICADE kullanımının değerlendirildiği klinik çalışmada, REMICADE ile tedavi edilen hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha fazla malignite bildirilmiştir. Tüm hastalarda yoğun sigara kullanımı öyküsü vardı. Yoğun sigara kullanımı nedeniyle malignite riski artmış durumdaki hastalarda tedavi düşünölürken dikkatli olunmalıdır. Mevcut bilgilere göre, bir TNF-bloke edici ajanla tedavi edilen hastalarda lenfoma veya diğerk malignitelerin gelişimi açısından olası risk dışlanmamalıdır (Bkz. İstenmeyen Etkiler/Advers Etkiler). Malignite öyküsü olan hastalarda, TNF bloke edici ajanla tedavi düşünölürken ya da malignite gelişen hastalarda tedavinin devam ettirilmesi düşünölürken dikkatli davranılmalıdır.

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

Crohn Hastalığı olup REMICADE ile tedavi edilen adolesan ve genç erişkinlerde, pazarlama sonrasında nadiren hepatosplenik T-hücreli lenfoma vakaları bildirilmiştir. Bu nadir görölen T-hücreli lenfoma tipi çok agresif bir seyre sahip olup çoğunlukla fataldır. Tüm bu hepatosplenik T-hücreli lenfomalar, REMICADE ile birlikte azatioprin veya 6-merkaptopurin tedavisi alan hastalarda görölmüştür. REMICADE tedavisi alan hastalarda hepatosplenik T-hücreli lenfoma gelişme riski göz ardı edilmemelidir.

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

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

Lösemi

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

Kalp Yetmezliği

REMICADE hafif derecede kalp yetmezliğinde (NYHA-sınıf I/II) dikkatle kullanılmalıdır. Hastalar yakından takip edilmeli ve yeni kalp yetmezliği semptomları gelişmesi ya da semptomların kötüleşmesi durumunda REMICADE kesilmelidir (Bkz. Kontrendikasyonlar ve istenmeyen Etkiler).

Pediyatri

Etkinlik ve güvenilirlik verilerinin yetersiz olması nedeniyle REMICADE tedavisinin ≤ 17 yaşındaki çocuklarda kullanılması, Crohn hastalığı dışında önerilmemektedir. REMICADE, Crohn hastalığı olan, 6 yaşından küçük çocuklarda incelenmemiştir. (Bkz. İstenmeyen Etkiler)

Diğer

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

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

Artroplasti uygulanan hastalarda REMICADE kullanılması ile ilgili bilgiler sınırlıdır.

Crohn hastalığı tedavisine yanıt alınamaması; cerrahi tedavi gerektiren, fikse fibrotik bir striktür varlığına işaret ediyor olabilir. Elimizdeki veriler infliksimabın striktürlere neden olmadığı veya mevcut striktürleri kötüleştirmedeği izlenimini vermektedir.

Yaşlılarda Kullanım: REMICADE'in yaşlı hastalardaki farmakokinetiği incelenmemiştir. Karaciğer ya da böbrek hastalığı olan kişilerde çalışma yapılmamıştır (Bkz. Farmakokinetik

Özellikler). Ciddi enfeksiyonların ≥ 65 yaşında olan hastalardaki insidansı, <65 yaşında olanlardakinden daha yüksektir. Ayrıca ileri yaştaki popülasyonda insidansı genel olarak daha yüksek olduğundan, yaşlıların tedavisi sırasında dikkatli olmak gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

REMICADE ile anakinra ve abatasept'in birlikte kullanımı:

REMICADE ile anakinra veya abatasept kombinasyonu önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Kortikosteroidler infliksimab farmakokinetiğini, klinik önem taşıyacak derecede etkileyen bileşikler olarak gözükmemektedir.

Canlı aşılardan, REMICADE tedavisiyle aynı zamanda uygulanması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4)- "Aşılamalar").

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

İnfliksimab kullanmış yaklaşık 300 gebe kadın ile ilgili pazarlama sonrası raporlarda, gebelik sonucu üzerine beklenmeyen etkiler belirtilmemiştir. TNF α 'yı inhibe ettiği için, infliksimabın hamilelikte uygulanması, yenidoğandaki normal immün cevabı etkileyebilir. Mevcut klinik deneyim riski gözardı etmek için sınırlıdır ve bu yüzden gebelik boyunca REMICADE uygulanması önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7. Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler

REMICADE'in araç ve makine kullanımı üzerine etkisi ile ilgili çalışma yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

İnfliksımab ile ilgili klinik çalışmalarda, infliksımab ile tedavi edilen hastaların %60'ında ve plasebo verilen hastaların %40'ında advers ilaç reaksiyonları gözlenmiştir. En sık bildirilmiş ve tedavinin durdurulmasına en sık yol açmış olan reaksiyonlar (dispne, ürtiker ve baş ağrısı), infüzyonla ilişkili olanlardır.

Tablo 1'de klinik çalışmalarda_ayrıca pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilen ve bazıları ölümle sonuçlanmış olan advers reaksiyonlar listelenmektedir. Sistem organ sınıfları altında advers ilaç reaksiyonları, frekans başlıklarına göre şöyle gösterilmektedir: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın, (1/100 ile 1/10 arasında); yaygın olmayan_(1/1,000 ile 1/100 arasında), seyrek (1/10,000 ile 1/1,000 arasında); çok seyrek ($< 1/10,000$). Pazarlama sonrası advers olaylar, büyüklüğü belirli olmayan bir popülasyondan gönüllü olarak bildirilmiş olduğundan, bu advers reaksiyonların sıklığını belirlemek mümkün değildir. Bu nedenle bu advers reaksiyonlar 'bilinmeyen' başlığı altında kategorize edilmiştir . 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 Yaygın: Yaygın olmayan: Bilinmeyen:	Viral enfeksiyon (örn. influenza, herpes virüs enfeksiyonu) Sepsis, tüberküloz, abseler, bakteriyel enfeksiyon, fungal enfeksiyon, selülit, kandidiyazis Fırsatçı enfeksiyonlar (atipik mikobakteryal enfeksiyon, pnömositoz, histoplazmozis, koksidioidomikoz, kriptokokoz, aspergilloz ve listeriositoz gibi), hepatit B reaktivasyonu, salmonelloz
İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar Seyrek:	Lenfoma
Kan ve lenfatik sistem bozuklukları Yaygın olmayan: Bilinmeyen:	Nötropeni, lökopeni, trombositopeni, anemi, lenfopeni, lenfadenopati, lenfositoz Agranülositoz, trombotik trombositopenik purpura, pansitopeni, hemolitik anemi, idiyopatik trombositopenik purpura
İmmün sistem bozuklukları Yaygın: Yaygın olmayan: Bilinmeyen:	Serum hastalığı-benzeri reaksiyonlar Anafilaktik reaksiyonlar, lupus-benzeri sendrom, alerjik solunum bulguları Anafilaktik şok, serum hastalığı, vaskülit
Psikiyatrik bozukluklar Yaygın olmayan:	Depresyon, amnezi, ajitasyon, konfüzyon, uykusuzluk, somnolans, sinirlilik, apati
Sinir sistemi bozuklukları Yaygın: Yaygın olmayan: Seyrek:	Baş ağrısı, vertigo, baş dönmesi Santral sinir sistemi demiyelinizan bozukluklar (multipl skleroz benzeri hastalık) Meningit

Bilinmeyen:	Periferik demiyelinizan hastalıklar (Guillain-Barré sendromu, kronik inflamatuvar demiyelinizan polinöropati ve multifokal motor nöropati gibi), santral sinir sisteminin demiyelinizan hastalıkları (optik nörit gibi), transvers miyelit, nöbet, nöropati, hipoestezi, parestezi
-------------	--

Göz bozuklukları	
Yaygın olmayan:	Endoftalmit, keratit, konjunktivit, periorbital ödem, arpacık
Bilinmeyen:	İnfüzyon sırasında veya infüzyonu izleyen iki saat içerisinde ortaya çıkan, geçici görme kaybı
Kardiyak bozukluklar	
Yaygın olmayan:	Kalp yetmezliğinin şiddetlenmesi, aritmi, senkop, bradikardi, siyanoz, palpasyon
Seyrek:	Taşikardi
Bilinmeyen:	İnfüzyon sırasında veya infüzyonu izleyen iki saat içerisinde gelişen miyokard iskemisi/miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği, perikardiyal efüzyon
Vasküler bozukluklar	
Yaygın:	Yüzde kızarma
Yaygın olmayan:	Hipotansiyon, periferik iskemi, hipertansiyon, tromboflebit, hematoma, ekimoz, peteşi, vazospazm, sıcak basması
Seyrek:	Dolaşım yetmezliği
Solunum, torasik ve mediastinal bozukluklar	
Yaygın:	Alt solunum yolu enfeksiyonu (örn. bronşit, pnömoni), üst solunum yolu enfeksiyonu, sinüzit, dispne
Yaygın olmayan:	Pulmoner ödem, bronkospazm, plörezi, epistaksis,
Seyrek:	Plöral efüzyon
Bilinmeyen:	İnterstisyel akciğer hastalığı (hızla ilerleyen hastalık, akciğer fibrozu ve pnömonit dahil)
Gastrointestinal bozukluklar	
Yaygın:	Karın ağrısı, diyare, bulantı, dispepsi
Yaygın olmayan:	Divertikülit, gastroözofajial reflü, konstipasyon, keilit
Seyrek:	İntestinal perforasyon, gastrointestinal hemoraji, intestinal stenoz
Bilinmeyen:	Pankreatit

Karaciğer ve Safra Bozuklukları	
Yaygın :	Transaminaz yükselmesi
Yaygın olmayan:	Kolesistit, anormal hepatik fonksiyon
Seyrek:	Hepatit
Bilinmeyen:	Karaciğer yetmezliği, otoimmün hepatit, hepatoselüler hasar, sarılık
Deri ve deri altı doku bozuklukları	
Yaygın:	Ürtiker, kaşıntı, döküntü, hiperhidroz, deri kuruluğu
Yaygın olmayan:	Büllöz erüpsiyon, furonküloz, fungal dermatit, onikomikoz, ekzema, sebore, rozase, deri papillomu, hiperkeratoz, alopesi, anormal deri pigmentasyonu
Bilinmeyen:	Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson Sendromu, yeni başlayan ve püstüler olan dahil (öncelikle avuçlarda ve ayak tabanlarında) psöriyazis, eritem multiforme
Kas iskelet sistemi bozuklukları	
Yaygın olmayan:	Artralji, miyalji, sırt ağrısı
Üriner Sistem bozuklukları	
Yaygın olmayan:	Piyelonefrit, idrar yolu enfeksiyonu
Üreme sistemi ve meme bozuklukları	
Yaygın olmayan:	Vajinit
Genel rahatsızlıklar ve uygulama yeri sorunları	
Yaygın:	İnfüzyona bağlı reaksiyon, göğüs ağrısı, bitkinlik, ateş
Yaygın olmayan:	İyileşme bozukluğu, enjeksiyon yeri reaksiyonu, titreme, ödem, ağrı
Seyrek:	Granülomatöz lezyon
Tetkikler	
Seyrek:	Otoantikör-pozitifliği, anormal kompleman faktörü

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

Tüm klinik çalışmalarda, plasebo verilen hastalarda % 5 olmak üzere; İnflksimab verilen tüm hastaların % 18'inde infüzyona bağlı reaksiyon meydana gelmiştir. Hastaların %3'ünde infüzyona bağlı reaksiyonlar nedeniyle tedaviye devam edilmemiş ve bütün hastalar, tıbbi tedavi ile ya da tedavisiz, iyileşmişlerdir. Romatoid artritli hastalarda yürütülen bir klinik çalışmada (ASPIRE), hastaların yüzde altmış altısına (686/1040), en az bir kez 90 dakikalık

ya da daha kısa süreli, kısaltılmış infüzyon uygulandı; hastaların %44'üne ise (454/1040) en az bir kez 60 dakikalık ya da daha kısa süreli, kısaltılmış infüzyon uygulandı. En az bir kez kısaltılmış infüzyon uygulanan infliksimab grubunda, ciddi infüzyon reaksiyonları hastaların %0.4'ünde, infüzyona bağlı reaksiyonlar ise hastaların %15'inde oluştu. İnfliksimabla tedavi edilen hastalardan indüksiyon döneminde infüzyon reaksiyonu gelişenlerin % 27'sinde bu reaksiyonlar, idame döneminde de gelişmiştir. Bu oran, indüksiyon döneminde hiç enjeksiyon reaksiyonu gelişmemiş olan hastalarda %9'dur.

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

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

REMICADE'siz geçen 1 yıldan daha uzun aralardan sonra gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları insidansı ile ilgili yeterli veri yoktur ama klinik çalışma kaynaklı sınırlı veriler REMICADE'siz geçen süre arttıkça gecikmiş aşırı duyarlılık riskinde artış olduğunu ileri sürmektedir.

Crohn hastalarına tekrarlayan infüzyonların uygulandığı bir yıl süren klinik bir çalışmada (ACCENT I çalışması) serum hastalığına benzer reaksiyonların insidansı %2.4 bulunmuştur.

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

Klinik çalışmalarda, 1 ila 20 mg/kg'lık tek ve multipl infliksimab dozlarında, herhangi bir immünosupresif tedavi gören hastaların %14'ünde ve immünosupresif tedavi görmeyen hastaların %24'ünde infliksimaba karşı antikor saptanmıştır. Romatoid artrit hastalarında, metotreksat ile birlikte önerilen tekrar tedavisi doz rejiminin uygulandığı hastaların %8'inde infliksimaba karşı antikor saptanmıştır. 5 mg/kg dozunda metotreksat ile birlikte veya birlikte olmaksızın tedavi edilen psöriyatik artritli hastaların % 15'inde antikor gelişmiştir (başlangıçta metotreksat alan hastaların %4'ünde ve almayanların %26'sında antikor gelişmiştir). İdame tedavisi alan Crohn hastalarının yaklaşık %6-13'ünde infliksimaba karşı antikor gelişmiştir. Epizodik tedavi gören hastalardaki antikor insidansı 2-3 kat fazladır. Analiz yöntemindeki sınırlamalar nedeniyle, sonuçların negatif çıkması infliksimaba karşı antikor gelişmediğini göstermez. İnfliksimaba yüksek oranda antikor gelişen hastalarda infliksimab etkinliği düşük bulunmuştur (Bkz. 'İnfüzyon Reaksiyonları ve Hipersensitivite'). İnfliksimab ile idame tedavisi verilen, beraberinde immünmodülatör ilaç kullanılmayan psöriyazis hastalarının yaklaşık % 28'inde infliksimaba karşı antikor gelişmiştir.

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

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

Romatoid artrit klinik çalışmalarında, pnömoni dahil olmak üzere ağır enfeksiyonların insidansı, özellikle 6 mg/kg ve üzeri dozlarda, infliksimab ve metotreksat alan hastalarda yalnızca metotreksat alan hastalarla kıyaslandığında daha yüksekti (Bkz. Uyarılar/Önlemler).

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

Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar: 941 hasta yılını gösteren ve 1600 hastaya uygulanan plasebo tedavisinde 1 malignite ve 0 lenfoma olgusuna kıyasla, 5494 hasta yılını gösteren ve 5780 hastaya infliksimab tedavisi uygulanarak yapılan klinik çalışmalarda 5 lenfoma ve 26 malignite olgusu tespit edilmiştir.

6234 hasta yılını gösteren 3210 hastaya infliksimab tedavisi uygulanarak yapılan klinik çalışmaların 5 yıla kadar uzun-dönemli güvenlik izlemelerinde, 5 lenfoma ve 38 lenfoma dışı malignite olgusu bildirilmiştir.

Ağustos 1998'den Ağustos 2005'e kadar, pazarlama sonrası, klinik çalışmalar ve kayıtlardan 1909 (321 Crohn hastalığı olan hasta, 1302 romatoid artritli hasta, 286 diğer veya bilinmeyen endikasyonlar için REMICADE kullanan hasta) şüpheli malignite olgusu bildirilmiştir. Bunların 347'si lenfoma olgularıdır. İlk maruz kaldığı günden itibaren bu süre içinde tahmin edilen maruziyet 1.909.941 hasta yılıdır (Bkz. Uyarılar/Önlemler - Maligniteler).

Orta - şiddetli KOAH olan, önceden veya halen sigara kullanan hastalarda yapılan klinik çalışmada, 157 hasta romatoid artrit ve Crohn hastalığı'nda kullanılan dozlara benzer dozlarda REMICADE ile tedavi edilmiştir. Bu hastaların 9'unda malignite (1 lenfoma dahil) gelişmiştir. Ortalama takip süresi 0.8 yıldır (insidans % 5.7 [% 95 güvenilirlik aralığı % 2.65 - % 10.6]. 77 kontrol hastasında 1 malignite bildirilmiştir (ortalama takip süresi 0.8 yıl; insidans % 1.3 [% 95 güvenilirlik aralığı % 0.03 - % 7.0]). Bu malignitelerin çoğunluğu akciğer veya baş ve boyun kaynaklıydı.

Crohn hastalığı olan ve REMICADE ile tedavi edilen ergen ve genç erişkin hastalarda hepatosplenik T-hücreli lenfoma vakaları, pazarlama sonrası nadiren bildirilmiştir (bkz Uyarılar Önlemler).

Kalp Yetmezliği: REMICADE'in konjestif kalp yetmezliğinde (KKY) incelenmesini konu alan bir Faz II alışmasında, REMICADE kullanan hastalarda, özellikle 10 mg/kg gibi (rneğin maksimum dozun iki katı) yüksek dozda kullananlarda kalp yetmezliğinin ilerlemesine bağlı daha yüksek mortalite insidansı gözlenmiştir. Bu alışmada, 150 NYHA sınıf III-IV KKY hastasına (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu \leq %35) 6 haftadan fazla süreyle 3 infüzyon (5 mg/kg, 10 mg/kg REMICADE veya plasebo) verilmiştir. 38. haftada plasebo verilen 49 hastadan 1'ine karşılık, REMICADE verilen 101 hastadan 9'u (2'si 5 mg/kg kullanan ve 7'si 10 mg/kg kullanan) lmştir.

Pazarlama sonrası raporlarda, REMICADE kullanan hastalarda, tanımlanabilir presipitan faktörlerin varlığında ve yokluğunda, kalp yetmezliği ilerlemesi bildirilmiştir. Ayrıca bilinen önceden varolan kardiyovasküler hastalığı olmayan hastalardaki kalp yetmezliği dahil, yeni kalp yetmezliği başlangıcı bildirilen nadir pazarlama sonrası raporları bulunmaktadır. Bu hastaların bazıları 50 yaşın altındadır.

Hepatobiliyer Olaylar: Klinik alışmalarda REMICADE alan hastalarda ağır karaciğer hasarı progresyonu olmaksızın ALT ve AST düzeylerinde hafif veya şiddetli yükselmeler gözlenmiştir. ALT düzeylerinin normalin st sınırının 5 katı ve daha fazlasına yükseldiği gözlenmiştir (bkz tablo 2). Hem monoterapi hem de diğer immunosupresan ajanlarla kombine olarak REMICADE verilen hastalarda aminotransferaz düzeylerinde yükselme (AST'ye göre ALT daha sık) kontrollere göre daha yüksek oranda grlmştir. Aminotransferaz anormalliklerinin çoğu geçicidir ama yine de az sayıda hastada uzun süreli yükselmeler grlmştir. Genel olarak, ALT ve AST düzeylerinde yükselme grlen hastalar asemptomatiktir ve anormallikler, REMICADE tedavisine devam edilse de, tedaviye ara verilse de veya birlikte uygulanan tedavi değiştirilse de azalmış veya düzelmiştir. REMICADE ile pazarlama sonrası deneyimlerde REMICADE alan hastalarda sarılık ve bazıları otoimmün hepatit özelliğinde olan hepatit vakaları çok nadiren bildirilmiştir (Bkz. Uyarılar/nlemler).

Tablo 2: Klinik Çalışmalarda ALT aktivitesi yükselen hastaların oranı

Endikasyon	Hasta Sayısı ³		Medyan izleme süresi (hafta) ⁴		Normalin üst sınırının ≥ 3 katı		Normalin üst sınırının ≥ 5 katı	
	plasebo	infliksimab	plasebo	infliksimab	plasebo	infliksimab	plasebo	infliksimab
Romatoid artrit ¹	375	1087	58.1	58.3	%3.2	%3.9	%0.8	%0.9
Crohn hastalığı ²	173	703	54.1	54.1	%3.5	%5.1	%0.0	%1.7
Pediyatrik Crohn hastalığı	N/A	139	N/A	53.0	N/A	%4.4	N/A	%1.5
Ankilozan spondilit	76	275	24.1	101.9	%0.0	%9.5	%0.0	%3.6
Ülseratif Kolit	242	482	30.1	30.8	%1.2	%2.5	%0.4	%0.6
Psöriyatik artrit	98	191	18.1	39.1	%0.0	%6.8	%0.0	%2.1
Plak psöriyazis	281	1175	16.1	50.1	%0.4	%7.7	%0.0	%3.4

¹ Plasebo grubundaki hastalar yalnızca metotreksat, infliksimab grubundaki hastalar hem infliksimab hem metotreksat kullanmıştır.

² Crohn hastalığı vakalarında yapılan iki Faz III çalışmasında (ACCENT I ve ACCENT II) plasebo grubundaki hastalara çalışma başlangıcında 5 mg/kg infliksimab, idame döneminde plasebo verilmiştir. İdame döneminde plasebo kullanmak üzere randomize edilen ve daha sonra infliksimab vermeye başlanan hastalar ALT analizinde, infliksimab grubuna dahil edilmiştir.

³ ALT aktiviteleri değerlendirilen hastaların sayısı.

⁴ Medyan izleme süresi, tedavi edilen hastalar temel alınarak hesaplanmıştır.

Antinükleer antikorlar (ANA)/Anti-çift-sarmallı DNA (dsDNA) antikorları: Klinik çalışmalarda, infliksimab alan hastaların başlangıçta ANA negatif olanlarının yaklaşık yarısında, plasebo-uygulanan hastaların ise yaklaşık beşte birinde karşılaştırılan çalışma sırasında pozitif ANA gelişmiştir. Plasebo alan hastaların %0'ı oranına karşı infliksimab alan hastalarda anti-dsDNA antikorları, %17 oranında sonradan saptanmıştır. Son değerlendirmede infliksimab alan hastaların %57'si anti-dsDNA pozitif olarak kalmıştır. Nadir olarak lupus ve lupus benzeri sendromlar bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon

Jüvenil Romatoid Artrit hastaları (JRA):

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

İnfüzyon reaksiyonları:

İnfüzyon reaksiyonları, 3 mg/kg verilen JRA hastalarının %35'inde, buna karşın 6 mg/kg verilen hastaların %17.5'inde ortaya çıkmıştır. 3 mg/kg REMICADE grubunda 60 hastadan 4'ünde ciddi infüzyon reaksiyonu oluşmuş ve 3 hastada olası bir anaflaktik reaksiyon (bunların ikisi ciddi infüzyon reaksiyonları arasındaydı) bildirilmiştir. 6 mg/kg grubunda 57 hastadan 2'sinde ciddi infüzyon reaksiyonu oluşmuş ve bunlardan birinde olası bir anaflaktik reaksiyon düşünülmüştür.

İmmünojenite:

İnfliksimaba karşı antikorlar, 3 mg/kg verilen hastalarının %38'inde gelişirken, 6 mg/kg verilen hastaların %12'sinde gelişmiştir. Antikor titreleri, 3 mg/kg grubunda, 6 mg/kg grubuna kıyasla dikkat çekecek ölçüde daha yüksek olmuştur.

Enfeksiyonlar:

Enfeksiyonlar, 52 hafta süreyle 3 mg/kg verilen çocukların %68'inde (41/60), 38 hafta süreyle 6 mg/kg verilen çocukların %65'inde (37/57) ve 14 hafta boyunca plasebo verilen çocukların %47'sinde (28/60) ortaya çıkmıştır.

Pediyatrik Crohn hastalığı olan denekler:

REACH çalışması sırasında aşağıdaki advers etkiler pediyatrik Crohn hastalığı olan deneklerde, erişkin Crohn hastalığı olan deneklerdekinden daha sık bildirilmiştir (bkz bölüm 5.1): anemi (%10.7), dışkıda kan (%9.7), lökopeni (%8.7), deride kızarıklık (%8.7), viral enfeksiyon (%7.8), nötropeni (%6.8), kemik kırılması (%6.8), bakteri enfeksiyonu (%5.8) ve solunum yollarında alerjik reaksiyon (%5.8). Diğer özel düşünceler, aşağıda anlatılmaktadır.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

REACH çalışmasında genel olarak randomize edilen hastaların %17.5'inde 1 tane veya daha fazla sayıda infüzyon reaksiyonu gelişmiştir. Bu çalışma sırasında infüzyonla ilişkili ciddi reaksiyon hiç görülmemiş ve iki denekte ciddi olmayan anafilaktik reaksiyon gelişmiştir.

İmmünojenite:

3 Pediyatrik (%2.9) hastada, infliksimaba karşı gelişen antikorlar saptanmıştır.

Enfeksiyonlar

REACH çalışması sırasında, infliksimab kullanmak üzere randomize edilen hastaların %56.3'ünde enfeksiyonlar bildirilmiştir. İnfüzyonun her 8 haftada bir uygulandığı hastalarda enfeksiyonlar, her 12 haftada bir uygulandığı hastalara kıyasla daha sık bildirilmiştir (%38.0'a karşılık %73.6); ciddi enfeksiyon bildirilen hasta sayıları ise 8 haftada bir idame tedavisi uygulanan grupta 3, 12 haftada bir idame tedavisi uygulanan grupta 4 olmuştur. En sık bildirilen enfeksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonu ve farenjit, en sık bildirilen ciddi enfeksiyon apsedir. 1'i ciddi 3 pnömoni ve her ikisi de ciddi olmayan 2 herpes zoster vakası bildirilmiştir.

Hepatosplenik T-hücreli lenfomalar, geçici karaciğer enzim anormallikleri, lupus-benzeri sendromla ve pozitif otoantikorlar pazarlama sonrası; infliksimabla tedavi edilen pediyatrik popülasyonda kendiliğinden bildirilmiş olan ciddi advers olaylardandır (bkz Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemler ve İstenmeyen Etkiler: ' Maligniteler ve Lenfoproliferatif hastalıklar').

BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜ TAKDİRDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Selektif immünosupresif ajan

ATC kodu: L04AB02

İnfliksimab, tümör nekroz faktör alfa'nın (TNF α) hem çözünebilen, hem de transmembranöz formlarına yüksek afinite ile bağlanan, ama lenfotoksin α 'ya (TNF β) bağlanmayan bir kimerik insan-mürin monoklonal antikorudur. Çok sayıda *in-vitro* incelemede infliksimabın TNF- α 'nın fonksiyonel aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. İnfliksimab, yapısal insan TNF α ekspresyonu sonucunda poliartrit gelişen transgenik farelerde hastalığı engeller; hastalığın ortaya çıkmasından sonra uygulandığında, erozyonlu eklemlerin iyileşmesini sağlar. *In vivo* olarak infliksimab, 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 infliksimab ile tedavi, inflamatuvar hücrelerin eklemdaki inflamasyonlu bölgelere infiltrasyonunu azaltmasının yanısıra hücreyel adezyon, kimyasal çekim ve doku degradasyonu olaylarında aracılık eden moleküllerin ekspresyonunu da azaltmıştır. Infliksimab tedavisinden sonra, hastalardaki serum interlökin 6 (IL-6) ve C reaktif protein (CRP) düzeylerinde bazal döneme göre düşüş ve hemoglobin düzeyleri düşük olan romatoid artrit hastalarının hemoglobin düzeylerinde bazal döneme göre artış görülmüştür. Ayrıca periferik kandaki lenfositlerde, tedavi edilmemiş hastaların hücrelerine kıyasla gerek sayı anlamında gerekse *in vitro* mitojenik stimülasyona karşı proliferatif yanıt olarak belirgin düşüşler görülmemiştir. Psöriyazis hastalarında, infliksimab tedavisi epidermal inflamasyonda azalma ve psöriyatik plaklarda keratinosit farklılaşmasının normale dönmesi ile sonuçlanmıştır. Psöriyatik artritte, REMICADE ile kısa süreli tedavi, sinovyum ve psöriyatik derideki T-hücre sayısı ve kan damarlarını azaltmıştır.

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

1, 3, 5, 10 ve 20 mg/kg'lık tek doz infliksimab infüzyonları ile maksimum serum konsantrasyonu (C_{max}) ve konsantrasyon-zaman eğri altında kalan alanında (AUC), dozla orantılı artışlar elde edilmiştir. Kararlı durumdaki dağılım hacmi (medyan V_d , 3 ilâ 4.1 L), uygulanan doza bağlı değildir ve infliksimabın esas olarak vasküler kompartman içinde dağıldığını göstermektedir. Farmakokinetik parametrelerde zamana bağlı herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. İnfliksimabın eliminasyon yolları belirlenmemiş; idrarda değişmeden atılan infliksimaba rastlanmamıştır. Romatoid artritli hastalarda, dağılım hacmi ve klerensin, yaş ve ağırlığa bağlı olarak değişmediği gözlenmiştir. Yaşlı hastalarda ya da böbrek veya karaciğer bozukluğu olanlarda infliksimabın farmakokinetiği incelenmemiştir.

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

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

Crohn hastalığı olan pediatrik deneklerdeki (6-17 yaş grubundan 53, 6-10 yaş grubundan 8 hasta) serum düzeylerinin genel olarak, erişkin Crohn hastalarındakine yakın olduğu görülmüştür. Crohn hastalığı olan pediatrik deneklerde, 5 mg/kilogramlık dozun terminal eliminasyon yarı-ömrü, medyan 10.9 gün olarak hesaplanmıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Infliksimabın karsinojenik potansiyeli olup olmadığı uzun dönem çalışmalarla değerlendirilmemiştir.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER:

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum fosfat, monobazik, monohidrat, Sodyum fosfat dibazik, dihidrat, Şeker
Polisorbat 80, Sodyum Hidroksit, Hidroklorik Asit, Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü : 36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

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

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

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

AŞAĞIDAKİ BİLGİLER BU İLACI UYGULAYACAK SAĞLIK PERSONELİ İÇİNDİR.

Hazırlama ve Kullanım - hazırlama, sulandırma ve uygulama talimatları

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

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

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

FLAKONLAR ÇALKALANMAMALIDIR. Hazırlanan çözeltinin köpüklenmesi olağandışı değildir. Çözelti 5 dakika süreyle dinlenmeye bırakılır. Çözelti renksiz ya da açık sarı ve berrak olmalıdır. Infliksimab bir protein olduğu için çözeltinin içinde çok ince birkaç

şeffaf partikül gelişebilir. Opak partiküller ya da başka yabancı partiküller veya renk değişikliği var ise kullanmayınız.

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

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

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

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Schering –Plough Tıbbi Ürünler Tic. A.Ş.
Maya Plaza Yıldırım Oğuz Göker Cad.
34335 Akatlar - İSTANBUL
Tel : 00 90 212 350 68 00
Faks : 00 90 212 351 29 65

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

112 / 35

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.04.2002
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

