

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарствения продукт

REMICADE (РЕМИКЕЙД) 100 mg

прах за концентрат, от който се приготвя разтвор за вливане.

2. Качествен и количествен състав

Всеки флакон REMICADE съдържа 100 mg инфликсимаб (инфликсимаб) - химерно/мозаично IgG1 моноклонално антитяло, получено от рекомбинантна клетъчна линия, култивирана чрез непрекъсната перфузия. След реконституцията всеки милилитър съдържа 10 mg инфликсимаб. За помощните вещества виж секция 6.1.

3. Лекарствена форма

Прах за концентрат, от който се приготвя разтвор за инфузия.

4. Клинични данни

4.1. Показания

Ревматоиден артрит

REMICADE в комбинация с метотрексат е показан за:

Намаляване на признаците и симптомите, както и подобряване на физическата дейност при:

- пациенти с активна форма на болестта, когато няма адекватно повлияване от лекарствени продукти, модифициращи болестта, включително метотрексат.
- Пациенти с тежко, остро и прогресиращо заболяване, които преди това не са били лекувани с метотрексат или други медикаменти, модифициращи болестта.

При тази група пациенти е наблюдавана редуция в степента на прогресия на ставното увреждане, доказано рентгенологично (виж раздел 5.1).

Болест на Crohn

REMICADE е показан за:

- лечението на тежка форма на болест на Crohn в активен стадий, при пациенти, които не са се повлияли от лечение с кортикостероиди и/или имunosупресори; при пациенти, които проявяват непоносимост или на които е противопоказана такава терапия.
- Лечение на активна фистулизираща форма на болестта на Crohn, при пациенти които не са се повлияли от пълен и адекватен курс на лечение с конвенционални форми на терапия (включително антибиотици, дрениране и имуноподтискаща терапия).

Улцерозен колит

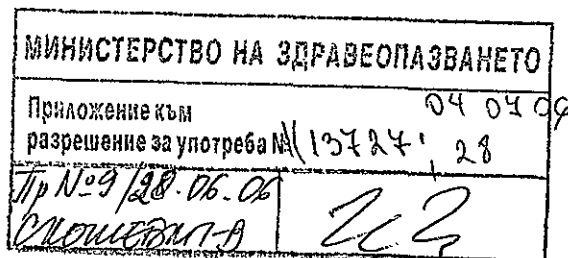
REMICADE е показан за:

Лечение на средно- до тежкоактивен улцерозен колит при пациенти с недостатъчен отговор към конвенционална терапия, включително кортикостероиди и 6-MP или AZA или такива, които не се повлияват от такава терапия, или имат противопоказания за нея.

Анкилозиращ спондилит

REMICADE е показан за:

Лечение на анкилозиращ спондилит, при пациенти с тежки аксиални симптоми, повишени нива на серологичните маркери за възпалителна активност и които не са се повлияли адекватно от конвенционалната терапия.



Псориазичен артрит

REMICADE в комбинация с methotrexate е показан за:

Лечение на активен и персистиращ псориазичен артрит при пациенти които не са отговорили на лечение с болестопроменящи противоревматични средства.

Псориазис

REMICADE е показан за:

Лечение на псориазис с плаки при възрастни, които не са отговорили на конвенционалната терапия или имат противопоказания и непоносимост към друга такава, включваща циклоспорини, метотрексат или PUVA (виж т. 5.1.).

4.2. Дозировка и начин на приложение

REMICADE е предназначен за интравенозно приложение при възрастни пациенти. Този лекарствен продукт не е проучван при деца (0-17 години).

Лечението с REMICADE трябва да се провежда под наблюдението и контрола на лекар, специалист в диагностицирането и лечението на ревматоиден артрит, възпалителни чревни заболявания или анкилозиращ спондилит. На пациентите лекувани с REMICADE трябва да бъде дадена листовка за пациента и специална информационна карта за спешен случай.

Препоръчителната продължителност на инфузията е 2 часа. Всички пациенти, на които е приложен REMICADE, трябва да бъдат наблюдавани в продължение най-малко на 1-2 часа след инфузията за поява на остри инфузионни реакции. Трябва да има на разположение набор за спешни случаи, съдържащ адреналин, антихистамини, кортикостероиди и апарат за изкуствено дишане. На пациентите трябва да бъде направена премедикация напр. с антихистамин, хидрокортизон и/или парацетамол, а скоростта на инфузията може да бъде понижена за намаляване на риска от инфузионни реакции, особено ако има минала анамнеза за такива реакции (виж раздел 4.4: "Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба").

По време на лечение с REMICADE друга съпътстваща терапия, напр. с кортикостероиди и имunosупресори, трябва да бъде оптимизирана.

Ревматоиден артрит

Три милиграма на килограм под формата на интравенозно вливане за период от 2 часа, последвано от вливания на 3 mg/kg на 2-та и 6-та седмица след първоначалната инфузия. Следващите вливания са на всяка 8-ма седмица. REMICADE трябва да се прилага едновременно с метотрексат.

Наличните данни сочат, че клиничен ефект обикновено се достига за 12 седмици лечение. При пациенти, които не показват клинично повлияване за този период продължаването на терапията трябва внимателно да се прецени.

Тежка активна форма на болест на Crohn

-5 mg/kg под формата на интравенозна инфузия в продължение на 2 часа. Наличните данни сочат, че при пациенти, които не са показали клиничен отговор до този момент продължаване на лечението след втората седмица не е обосновано. При пациентите, при които е налице клиничен отговор, съществуват следните алтернативи за продължително лечение:

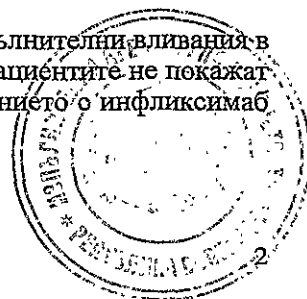
- поддържащо лечение: последващи инфузии от 5 mg/kg на 2 и 6 седмица след първоначалната инфузия, след което инфузиите се правят на всеки 8 седмици или;
- повторно лечение: инфузия от 5 mg/kg при повторна поява на белезите и симптомите на заболяването (виж; "Повторно лечение" по-долу и раздел 4.4).

Фистулизираща болест на Crohn

Първоначална инфузия на 5 mg/kg в продължение на два часа последвана от допълнителни вливания в дози 5 mg/kg на втората и шестата седмица след първоначалното вливане. Ако пациентите не покажат клиничен отговор до 3-тата седмица от първата инфузия, продължаване на лечението с инфликсимаб не е обосновано.

При пациентите с клиничен отговор, стратегиите за продължително лечение са:

- Допълнителни инфузии от 5 mg/kg на всеки 8 седмици или



- Повторно лечение при повторна поява на признаците и симптомите на болестта последвано от инфузии от 5 mg/kg на всеки 8 седмици (виж; “Повторно лечение” по-долу и раздел 4.4).

При болест на Crohn е налице ограничен опит с повторно лечение след повторна поява на признаците и симптомите на болестта и няма сравнителни данни за съотношението полза/риск при алтернативните схеми за продължително лечение

Улцерозен колит

5 mg/kg под формата на интравенозна инфузия в продължение на 2 часа, последвана от допълнителни инфузии от 5 mg/kg на 2 и 6 седмица след първата инфузия, след което на всяка 8 седмица.

Според наличните данни се предполага, че клиничният ефект обикновено се достига до 14 седмици от лечението, т.е. с три дози. При продължителна терапия трябва да се обърне специално внимание на пациенти, при които няма полза от лечението за този период от време.

Анкилозиращ спондилит

5 mg/kg под формата на интравенозна инфузия в продължение на 2 часа, последвана от допълнителни инфузии от 5 mg/kg на 2 и 6 седмица след първата инфузия, след което на всяка 6 или 8 седмица. Ако пациента не покаже клиничен отговор до 6 седмица (т.е. след 2 инфузии), не трябва да се прилага повече лечение с инфликсимаб.

Псориазисен артрит

5 mg/kg под формата на интравенозна инфузия в продължение на 2 часа, последвана от допълнителни инфузии от 5 mg/kg на 2 и 6 седмица след първата инфузия, след което на всяка 8 седмица. Ефективността и сигурността на препарата са демонстрирани в комбинация с methotrexate.

Псориазис

5 mg/kg под формата на интравенозна инфузия в продължение на 2 часа, последвана от допълнителни инфузии от 5 mg/kg на 2 и 6 седмица след първата инфузия, след което на всяка 8 седмица. Ако пациента не покаже клиничен отговор до 14 седмица (т.е. след 4 инфузии), не трябва да се прилага повече лечение с инфликсимаб.

Повторно лечение при болест на Crohn и ревматоиден артрит

Ако признаците и симптомите на заболяванията се появят отново, може да бъде приложен повторен курс на лечение с Remicade в рамките на 16 седмици след последната инфузия. Прилагането на Remicade след свободен от лечение интервал от 2 до 4 години след предишна инфузия при значителен брой пациенти с болест на Crohn се асоциира с поява на късна реакция на свръхчувствителност (виж раздел 4.4 и раздел 4.8 “Късна свръхчувствителност”). Степента на риска за късна реакция на свръхчувствителност при свободен интервал от над 16 седмици до 2 години не е установена. Поради това повторното прилагане на лечение с Remicade след свободен интервал над 16 седмици не се препоръчва. Това важи както за пациентите с болест на Crohn, така и за пациентите с ревматоиден артрит.

Повторно лечение при улцерозен колит

Безопасността и ефективността на повторното лечение, извън схемата на прилагане на инфузия на всеки 8 седмици не е установена.

Повторно лечение при анкилозиращ спондилит

Безопасността и ефективността на повторното лечение, извън схемата на прилагане на инфузия на всеки 6 или 8 седмици не е установена.

Повторно лечение при псориазисен артрит

Безопасността и ефективността на повторното лечение, извън схемата на прилагане на инфузия на всеки 8 седмици не е установена.

Повторно лечение при псориазис



Ограниченият опит от повторното прилагане на лечение с еднократна доза инфликсимаб при псориазис след интервал от 20 седмици предполага намалена ефективност и повече инциденти на слаби и умерено изразени реакции от инфузията, сравнени с първоначалната терапия.

За приготвяне на разтвора за инфузия и прилагането му виж раздел 6.6.

4.3. Противопоказания

REMICADE е противопоказан при пациенти с туберкулоза или други тежки инфекции, като сепсис, абсцеси и опортюнистични инфекции (вж. раздел 4.4).

REMICADE е противопоказан при пациенти със средно тежка до тежка сърдечна недостатъчност (NYHA клас III/IV) (виж раздел 4.4. и 4.8.).

REMICADE не бива да се прилага при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към инфликсимаб (виж раздел 4.8), към други миши протеини или към което и да било от помощните вещества.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Инфузионни реакции и забавени реакции на свръхчувствителност

Прилагането на инфликсимаб се свързва с появата на остри инфузионни реакции, включително, анафилактичен шок и забавени реакции на свръхчувствителност (виж раздел 4.8: "Нежелани лекарствени реакции").

Острите инфузионни реакции, включващи анафилактични реакции, могат да се развият по време (след секунди) или няколко часа след инфузията. При поява на остра инфузионна реакция инфузията трябва да се прекрати незабавно. Трябва да има на разположение набор за оказване на спешна медицинска помощ, като адреналин, антихистамини, кортикостероиди и апарат за обдишване. За предотвратяване на леки или преходни нежелани реакции се препоръчва премедикация напр. с антихистамин, хидрокортизон и/или парацетамол.

Възможна е появата на антитела към инфликсимаб, която се асоциира с повишена честота на инфузионните реакции. Само малка част от инфузионните реакции протичат като сериозни алергични реакции. При пациентите с болест на Crohn също така се наблюдава и връзка между развитието на антитела към инфликсимаб и намаляване продължителността на клиничния отговор. Съвместното прилагане на имуномодулатори се асоциира с по-ниска честота на развитие на антитела към инфликсимаб и по-рядка поява на инфузионни реакции. Ефектът от съвместното прилагане на имуномодулираща терапия е по-силно изразен при пациентите с епизодично лечение, отколкото при пациентите на поддържаща терапия. Пациентите, които са прекратили лечението с имunosупресори непосредствено преди или по време на лечението с REMICADE, са с потенциално по-висок риск от образуване на такива антитела. Наличието на антитела не винаги може да бъде установено в серумните проби. При появата на такива реакции трябва да се проведе симптоматично лечение и следваща инфузия с REMICADE да не се прилага (виж раздел 4.8: "Имуногенност").

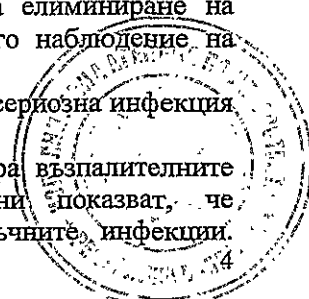
В клинични проучвания беше докладвана забавена реакция на свръхчувствителност. Наблюдава се увеличение на риска за късна реакция на свръхчувствителност, с увеличение на свободните от прием на лекарствения продукт интервали. Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да потърсят лекарска помощ, ако се появят каквито и да било симптоми на забавена реакция (виж раздел 4.8: „Забавена реакция на свръхчувствителност“). Ако повторното лечение с инфликсимаб се прилага след продължителен период от време, състоянието на пациентите трябва внимателно да се проследява за прояви на забавена свръхчувствителност.

Инфекции

Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за поява на инфекции, включително туберкулоза преди, по време на и след лечение с REMICADE. Процесът на елиминиране на инфликсимаб може да отнеме до 6 месеца, поради което е необходимо строго наблюдение на пациентите през този период.

Лечението с REMICADE трябва да бъде прекъснато в случай, че пациентът развие сериозна инфекция или сепсис.

Туморонекротичният фактор алфа (tumour necrosis factor alpha - TNF α) медира възпалителните процеси и модулира клетъчния имуноен отговор. Експериментални данни показват, че туморонекротичният фактор алфа е необходим за изчистване на вътреклетъчните инфекции.



Клиничният опит показва, че при лечение с инфликсимаб у някои пациенти възникват инфекции, което е показател за нарушени защитни механизми на организма.

Супресията на TNF α може също така да маскира някои симптоми на инфекция, като например треска. При лечение с инфликсимаб могат да се наблюдават опортюнистични и други инфекции, включително сепсис; някои от тях могат да бъдат с фатален изход.

При пациенти подложени на лечение с REMICADE, са описани случаи на активна туберкулоза, включително милиарна туберкулоза и туберкулоза с екстрапулмонарна локализация. Някои от тези случаи са били с фатален изход.

Преди започване на лечение с REMICADE, всички пациенти задължително трябва да бъдат изследвани, както за активна, така и за неактивна ("латентна") туберкулоза. Това изследване трябва да включва подробна история на заболяването с история на туберкулозно заболяване на самия пациент или контакт с туберкулозно болен и предишна и/или настояща терапия с имunosупресори. Трябва да се извърши при всички пациенти подходящ скринингов тест, кожен тест и рентгенографско изследване на гръдния кош (съобразно локално приетите препоръки). Препоръчително е провеждането на тези тестове да се записва в информационната карта за спешен случай. На предписващите лекари се напомня, за риск от фалшиво отрицателни кожни резултати от туберкулиновия тест, особено при тежко болни пациенти или такива с потисната имунна система.

При диагностициране на активна туберкулоза не трябва да се започва лечение с REMICADE (виж раздел 4.3.).

В случай на диагностициране на неактивна ("латентна") туберкулоза, трябва да се започне профилактична анти-туберкулозна терапия преди започване на лечение с REMICADE и в съответствие с локално приетите препоръки. В тези случаи трябва много внимателно да се прецени съотношението полза/риск от лечението с REMICADE.

Пациентите с фистулизираща форма на болестта на Crohn и остри супуриращи фистули не трябва да започват лечение с Remicade докато не се изключи източника на вероятна инфекция и по-специално абсцес (виж раздел 4.3)

Всички пациенти трябва да бъдат информирани да потърсят лекарска намеса, в случай на поява на признаци/симптоми подсказващи наличие на туберкулоза (напр. персистираща кашлица, загуба на тегло, субфебрилна температура) по време или след лечението с REMICADE.

Реактивация на хепатит В, възникнала при пациенти, получаващи REMICADE, които са хронични носители на вируса (т.е. позитивни на повърхностен антиген). Хроничните носители на хепатит В трябва да бъдат наблюдавани преди започване на лечение с REMICADE.

Хепатобилиарни реакции

В много редки случаи на жълтеница и неинфекциозен хепатит, някои пациенти с характеристики на аутоимунен хепатит са наблюдавани при постмаркетингови проучвания с REMICADE. Има изолирани случаи на чернодробни поражения в резултат на чернодробна трансплантация или изолирани случаи на смърт. Пациенти със симптоми на чернодробни заболявания трябва да бъдат преценени за наличие на данни за чернодробно увреждане. Ако се развие жълтеница, или ALT се повиши повече от 5 пъти над нормата, лечението с REMICADE трябва да се прекъсне и да бъде предприето последващо изследване на отклонението.

Съвместно прилагане на TNF α -инхибитор и anakinra

Съвместното приложение на etanercept (друг препарат, който инхибира TNF α) и anakinra (рекомбинантна негликозилирана форма на рецепторен антагонист на човешки интерлевкин-1) се асоциира с повишен риск за сериозни инфекции и неутропения, без добавена полза в сравнение със самостоятелното прилагане на тези продукти.

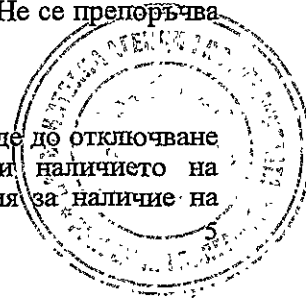
Безопасността и ефективността на anakinra прилагана съвместно с инфликсимаб не е установена, поради което съвместното им приложение не се препоръчва.

Ваксинации

Няма данни за реакцията към при ваксиниране с живи ваксини или при вторично предаване на инфекция посредством живи ваксини при пациенти, получаващи анти-TNF терапия. Не се препоръчва едновременното приложение на живи ваксини.

Аутоимунни процеси

Относителният дефицит на TNF α в резултат на анти- TNF α терапията може да доведе до отключване на аутоимунен процес. Ако при пациента се появят симптоми, подсказващи наличието на лупусоподобен синдром след лечение с REMICADE и резултатите от изследванията за наличие на



антитела срещу двойно-верижна ДНК са положителни, по-нататъшно лечение с REMICADE не трябва да се прилага (виж раздел 4.8: “Антинуклеарни антитела (antinuclear antibodies - ANA)/двойно-верижна ДНК (double-stranded DNA - dsDNA) антитела”).

Неврологични прояви

Приложението на инфликсимаб, както и на други инхибитори на TNF α , в редки случаи се свързва с поява на неврит на очния нерв, гърч и нова атака или обостряне на клиничните симптоми и/или рентгенологични доказателства за демиелинизиращо заболяване на ЦНС, включително мултипла склероза. При пациенти с предишни или новопоявили се симптоми на демиелинизиращо заболяване на ЦНС трябва внимателно да се прецени съотношението полза/риск преди започване на лечение с REMICADE

Малигнени и лимфопротрофиращи заболявания

Сред контролираните проучвания, провеждани с инхибитори на TNF, сред пациентите лекувани с инхибитори на TNF се наблюдават повече случаи на лимфома в сравнение с контролните групи. Честотата на тези прояви е рядка, а периода на проследяване на пациентите от групите, приемали плацебо е по-кратък, отколкото периода на проследяване на пациентите от групите, лекувани с инхибитори на TNF. Освен това при пациентите с по-продължителен ревматоиден артрит със високо-активно възпаление е налице повишен риск за лимфома, поради което преценката на общия риск се усложнява. Според наличните данни, при пациенти, лекувани с инхибитори на TNF не може да се изключи риска за развитие на лимфома или други злокачествени заболявания. При клинични проучвания, оценката за използването на REMICADE при пациенти с умерена и остра форма на хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), повече усложнения бяха докладвани при пациенти лекувани с REMICADE, отколкото в контролната група. Всички пациенти са с анамнеза на активни пушачи.

Няма проведени проучвания при пациенти с минала анамнеза за злокачествено заболяване или такива проучвания, при които лечението продължава сред пациенти, които развиват злокачествено заболяване докато се лекуват с Remicade. При преценката за лечение на тези пациенти с Remicade, трябва да се проявява допълнителна предпазливост, особено при такива с повишен риск от злокачественост поради това, че са активни пушачи. (виж раздел 4.8).

Не е ясно дали хроничното лечение с инфликсимаб може да увеличи риска от развитието на тези заболявания (виж раздел 4.8).

Особено внимание трябва да се обърне и на пациенти с псориазис и анамнеза за засилена имunosупресивна терапия или удължено PUVA лечение.

Всички пациенти с улцерозен колит, които са с повишен риск за дисплазия или карцином на колона (например пациенти с продължителен улцерозен колит или с първичен склерозиращ холангит) или които имат анамнеза за дисплазия или карцином на колона, трябва да бъдат скринирани за дисплазия на определени интервали преди лечението и през цялото време на заболяването. Изследванията трябва да включват колоноскопия и биопсии според локалните изисквания. При сегашните данни не е известно дали лечението с инфликсимаб повлиява риска от развитието на дисплазия или рак на колона (виж раздел 4.8.).

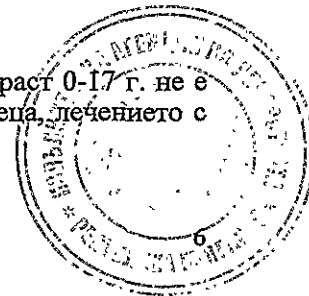
Тъй като съществуваща възможност за повишен риск от развитие на рак при пациенти с новодиагностицирана дисплазия при пациенти, лекувани с REMICADE, не е установена, съотношението риск/полза за всеки пациент трябва да бъде внимателно преценено и евентуално да се реши спиране на лечението.

Сърдечна недостатъчност

REMICADE трябва да се прилага внимателно при пациенти с лека форма на сърдечна недостатъчност (NYHA/клас I/II). Пациентите трябва да се контролират постоянно и лечението с REMICADE не трябва да се продължава при пациенти, при които са се появили нови или са се влошили стари симптоми на сърдечна недостатъчност (виж раздел 4.3 и 4.8.).

Други

Лечението с REMICADE при деца с ревматоиден артрит или болест на Crohn на възраст 0-17 г. не е проучвано. Тъй като няма данни за клиничната му безопасност и ефикасност при деца, лечението с лекарствения продукт в тази възрастова група трябва да се избягва.



Фармакокинетиката на инфликсимаб при пациенти в напреднала възраст не е проучена. Не са правени проучвания при пациенти с бъбречни или чернодробни заболявания (виж раздел 5.2 "Фармакокинетични свойства").

Няма достатъчно предклинични данни, за да се направят изводи за ефекта на инфликсимаб върху фертилитета и общата репродуктивност (виж раздел 5.3).

Опитът относно безопасността при хирургически интервенции при пациенти на лечение с REMICADE е ограничен. При планиране на хирургическа интервенция трябва да се вземе под внимание дългия период на полуживот на REMICADE. Пациентът, който се нуждае от хирургическа интервенция, трябва да бъде внимателно наблюдаван за поява на инфекции и ако такива се появят е необходимо да се вземат подходящи мерки.

Опитът относно безопасността при лечение с REMICADE при пациенти след артропластика е ограничен.

Не се препоръчва лечение с инфликсимаб при пациенти с налични интестинални стриктури в резултат на болест на Crohn, тъй като при тях съотношението полза/риск не е установено.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Има показания, че при пациенти с ревматоиден артрит или болест на Crohn едновременното прилагане на REMICADE и метотрексат и други имуномодулатори намалява образуването на антитела срещу инфликсимаб и увеличава плазмената му концентрация. Тези резултати обаче, са несигурни поради ограниченията на методите, използвани за анализа на инфликсимаб и антителата срещу него в серума. Изглежда че кортикостероидите не повлияват фармакокинетиката на инфликсимаб до клинично значима степен. Клиничният опит е твърде ограничен, за да се изключи риск, затова не се препоръчва по време на бременност да се провежда лечение с Remicade.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност

Постмаркетингови резултати от около 300 бременности, при които пациентките са били изложени на инфликсимаб, не са показали неочаквани резултати за изхода на бременността. Тъй като инхибира TNF α , прилагането на инфликсимаб по време на бременността може да наруши нормалните имунни реакции на новороденото. При изследвания за токсичност на инфликсимаб по време на развитието на плода при мишки, чрез аналогично антитяло, което селективно инхибира функционалната активност на TNF α , не се установяват данни за ембриотоксичност или тератогенност (виж. Раздел 5.3 "Предклинични данни за безопасност").

Не се препоръчва по време на бременност да се провежда лечение с REMICADE.

Жени в детеродна възраст.

Жените във фертилна възраст трябва да използват адекватни противозачатъчни средства най-малко за 6 месеца след последното лечение с REMICADE.

Кърмене

Не е ясно дали инфликсимаб се излъчва с кърмата и дали се абсорбира систематично след приема му. Тъй като човешките имуноглобулини се екскретират в майчиното мляко, то жените не трябва да кърмят в продължение на най-малко 6 месеца след последния прием на REMICADE.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са проведени изследвания за ефекта върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

При клинични проучвания с инфликсимаб са наблюдавани нежелани лекарствени реакции (НЛР) при 60% от пациентите, лекувани с инфликсимаб и 40% от пациентите на плацебо. Нежеланите реакции, са систематизирани в табл.1 и се базират на проведените клинични проучвания. В рамките на групите по органи и системи нежеланите реакции са групирани по честота използвайки следните категории: *често срещани* (>1/100, <1/10); *нечести* (>1/1,000, <1/100); *редки* (>1/10,000 <1/1,000). Най-често докладваните НЛР са инфузионните реакции. Инфузионните реакции (диспнея, уртикария и главоболие) са най-честите причини за прекратяване на лечението.

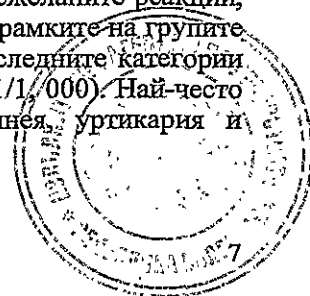
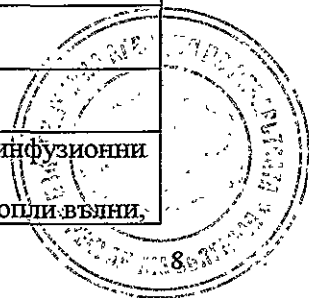


Табл.1

Нежелани лекарствени реакции при клинични проучвания

Нарушения в защитните механизми	Чести Нечести	Вирусни инфекции (напр. грип, херпесни инфекции), треска Абсцеси, целулит, монилиаза, сепсис, бактериални инфекции, туберкулоза, гъбични инфекции, hordeolum.
Кръвотворна система и лимфа	Нечести	Анемия, левкопения, лимфаденопатия, лимфоцитоза, лимфопения, неутропения, тромбоцитопения.
Имунни	Чести Нечести	Реакции, наподобяващи серумна болест лупусоподобен синдром, алергични прояви от страна на дихателната система, анафилактични реакции
Психиатрични разстройства	Нечести	Депресия, обърканост, възбуденост, амнезия, апатия, нервност, сомнолетност, безсъние
Разстройства на централната и периферната нервна система	Чести Нечести Редки	Главоболие, вертиго/виене на свят Обостряне на демиелинизиращо заболяване, наподобяващо мултиплена склероза Менингит
Нарушения на слуха и зрението	Нечести	Конюнктивити, ендофталмити, кератоконюнктивити, периорбитален едем
Сърдечни нарушения	Нечести: Редки:	Синкоп, брадикардия, сърцебиене, цианоза, аритмия, влошена сърдечна недостатъчност тахикардия
Съдови заболявания	Чести Нечести Редки	Прилив на кръв (зачервяване) Екхимози/хематоми, топли вълни, повишено кръвно налягане, хипотония, синкоп, петехии, тромбоза, брадикардия, палпитации, вазоспазм, периферна исхемия Циркулаторна недостатъчност
Разстройства на в дихателната система, гръдната кухина и медиастиума	Чести Нечести Редки	Инфекции на горните дихателни пътища, инфекции на долните дихателни пътища (напр. бронхит, пневмония), диспнея, синусити Епистаксис, бронхоспазм, плеврит, алергични реакции на дихателните пътища, белодробен оток Плеврален излив
Разстройства на стомашночревния тракт	Чести Нечести Редки	Гадене, повръщане, диария, коремна болка, диспепсия Констипация, гастроэзофагеален рефлукс, хейлит, дивертикулити. Интестинална перфорация, интестинална стеноза, гастроинтестинален кръвоизлив
Разстройства на чернодробните и жлъчните функции	Нечести Редки	Нарушена чернодробна функция, холецистит Хепатит
Нарушения на кожата и кожните придатъци	Чести Нечести	Обриви, пруритус, уртикария, увеличено изпотяване, суха кожа Гъбични дерматити/онихомикози, екзема/себорея, булозни ерупции, фурункулоза, хиперкератоза, розацеа, брадавици, абнормна пигментация/оцветяване, алопеция
Разстройства на опорно-двигателния апарат и съединителната тъкан	Нечести	Миалгия, артралгия, болки в гърба
Разстройства на отделителната система	Не чести	Инфекции на пикочните пътища Пиелонефрит
Разстройства на репродуктивната система	Нечести	Вагинит
Общи телесни заболявания и разстройства в мястото на приложение	Чести Нечести	Отпадналост, болка в гръдния кош, инфузионни реакции, втрисане Реакция в мястото на инжектиране, едем, топли вълни.



		болка, изтръпвания/схващания, нафилактични реакции, нарушено зарастване
Лабораторни тестове	Чести: Нечести:	Повишени нива на чернодробните трансминази Образуване на автоантитела, нарушения в комплемента

Таблица 2

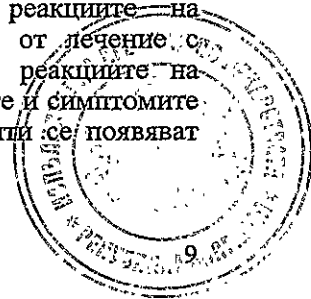
Нежелани лекарствени реакции основаваща се на пост-маркетингови наблюдения (чести > 1/100, < 1/10; нечести > 1/1000, < 1/100; редки > 1/10 000, < 1/1000; много редки < 1/10 000, които включват и изолирани съобщения)).

Инфекции и паразитози	Редки Много редки	Опортюнистични инфекции (като напр. туберкулоза, атипична микобактериоза, пневмоцитоза, хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза, криптококоза, аспергилоза, листериоза и кандидоза) Салмонелоза, реактивирани на хепатит В
Кръв и лимфна система	Редки Много редки:	Панцитопения Хемолитична анемия, хемолитична тромбоцитопенична пурпура, тромботична тромбоцитопенична пурпура, агранулоцитоза.
Имунни	Нечести: Редки	Анафилактични реакции Анафилактичен шок, серумна болест, васкулит
Неврологични реакции	Редки Много редки	Демиелинизиращи заболявания на ЦНС (като мултиплена склероза и неврит на очния нерв), синдром на Guillain-Barre, невропатии, скованост, мравучкане, гърч. Трансверзален миелит.
Сърдечни	Редки: Много редки	Влошаване на съществуваща сърдечна недостатъчност, възникване на сърдечна недостатъчност Перикардиален излив
Респираторни заболявания Нарушения в дихателната система, гръдната кухина и медиастенума	Редки	Интерстициални пневмонии/фиброза
Гастроинтестинална система	Редки:	Панкреатит
Черен дроб и билиарна система	Редки: Много редки:	Хепатит Хепатоцелуларно увреждане, жълтеница, чернодробна недостатъчност, автоимуен хепатит
Кожа и кожни придатъци	Редки	Васкулит (предимно кожен)
Общи телесни заболявания и прояви в мястото на приложение	Чести	Инфузионни реакции

Инфузионни реакции: Като инфузионна реакция по време на клиничните проучвания се приема всяко нежелано явление, което възниква по време на или до 1-2 часа след провеждането на инфузия. При клинични проучвания 20% от пациентите, лекувани с инфликсимаб в сравнение със 10% от пациентите на плацебо получават реакции, свързани с инфузията. Приблизително 3% от пациентите това е довело до прекратяване на лечението, като тези нежелани явления са преминали със или без медикаментозна терапия.

Пострегистрационният опит показва, че приложението на REMICADE може да се асоциира със случаи на анафилактоподобни реакции, включително ларингеален/фарингеален едем и тежък бронхоспазм и гърч.

Забавена реакция на свръхчувствителност: При клинични проучвания реакциите на свръхчувствителност от забавен тип не са чести и се появяват след свободен от лечение с инфликсимаб период до 1 година. При изследванията на болни с псориазис, реакциите на свръхчувствителност от забавен тип се появяват в ранния курс на лечение. Признаците и симптомите включват миалгия и/или артралгия с температура и/или обриви, при някои пациенти се появяват пруритус, едем на лицето, дисфагия, уртикария болки в гърлото и главоболие.



Няма достатъчно данни за поява на реакции на свръхчувствителност от забавен тип след периоди без лечение по-големи от една година. Според ограничени данни от клинични проучвания се предполага увеличен риск за забавена свръхчувствителност с повишаване на свободния от лечение интервал. По време на едногодишно проучване при което са провеждани повторни инфузии при пациенти с болест на Crohn (проучването ACCENT), честотата на поява на реакции, наподобяващи серумна болест е била 2,4%.

Имуногенност: При пациенти, при които се образуват антитела към инфликсимаб, вероятността да развият реакции, свързани с вливането, е по-голяма (2-3 пъти) в сравнение с тези пациенти, при които не са се образували антитела. Прилагането на съпътстваща терапия с имуносупресивни агенти води към намаляване на честотата на инфузионни реакции.

При клинични проучвания с еднократното или многократното приложение на инфликсимаб в дози от 1 до 20 mg/kg се откриват антитела при 14% от пациентите, които получават каквато и да било имуносупресивна терапия и при 24% от пациентите без имуносупресивна терапия. При пациенти с ревматоиден артрит, които се лекуват с метотрексат по схема, 8% от пациентите развият антитела срещу инфликсимаб. Приблизително около 6-13% от пациентите с болест на Crohn, получили поддържащо лечение са развили антитела към инфликсимаб. Честотата на поява на антитела е била 2-3 пъти по-голяма сред пациентите, които са били лекувани епизодично. Поради методологични ограничения негативният тест не изключва наличието на антитела към инфликсимаб. При някои пациенти с висок титър на антитела срещу инфликсимаб ефикасността на лечението е по-ниска. (Виж раздел 4.4: "Инфузионни реакции и свръхчувствителност").

При пациенти с псориазис, при които инфликсимаб се използва като поддържащо лечение, при липса на съпътстващи имуномодулатори, приблизително 28% развият антитела към инфликсимаб.

Инфекции: Резултатите от клинични проучвания сочат, че 36% от пациентите лекувани с инфликсимаб, в сравнение с 25% от пациентите получавали плацебо, развият инфекции.

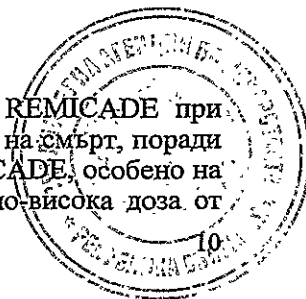
Сериозни инфекции като пневмонии се получават по-често при пациенти с ревматоиден артрит и лечение с инфликсимаб и метотрексат, отколкото при такива, лекувани само с метотрексат, особено при дози 6 mg/kg или по-големи. (виж раздел 4.4 "Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба").

Сред спонтанните следрегистрационни съобщения за НЛР, инфекциите са най-честите сериозни нежелани реакции. Някои от тези случаи са довели до фатален изход. Почти 50% от установените случаи на смърт се свързват с инфекции. Наблюдавани са случаи на туберкулоза понякога фатална, включително милиарна туберкулоза и туберкулоза с екстрапулмонарна локализация (виж раздел 4.4.).

Малигнени и лимфопролиферативни заболявания: При клинични проучвания с инфликсимаб и по време на последващо проследяване за период от 3-4 години, представляващо 8800 пациент-години са наблюдавани 8 случая на лимфома и 43 - на други злокачествени заболявания в сравнение с 9 случая на злокачествени заболявания и 0 на лимфома при пациенти на плацебо, наблюдавани за общо 1274 пациент-години. Нивото на злокачествени заболявания сред тези пациенти е сходно с това за популацията, за съответната възраст, пол и раса. Наблюдаваните честота и заболеваемост са близки до очакваните в изучаваната популация. От август 1998 до август 2004 г. при постмаркетингови клинични проучвания или обобщаване на клинични резултати са докладвани 1367 случая на суспектни злокачествени заболявания, от които 229 при пациенти с болестта на Crohn, 942 при пациенти с ревматоиден артрит и 196 при пациенти с други заболявания или недокументирани индикации. Сред тях са 242 случая на лимфома. През този период се предполага, че приблизително 1350 000 пациенти са били лекувани с инфликсимаб (виж раздел 4.4 „Специални предупреждения и предпазвателни мерки – злокачествени заболявания“).

При изследователско клинично проучване, включващо пациенти с умерена до тежка ХОББ, настоящи и бивши пушачи, 157 пациенти са лекувани с REMICADE при дози, сходни до тези, които се използват за ревматоиден артрит и болест на Crohn. Девет от тези пациенти са развили злокачествени заболявания, включително 1 лимфома. Средна продължителност на последвания период е 0,8 години (честота 5,7% [95% CI 2,65% - 10,6%]). Има докладван един случай на злокачествено заболяване между 77 контролни пациенти (средна продължителност на последвания период е 0,8 години (честота 1,3% [95% CI 0,03% - 7,0%])). По-голямата част от тези злокачествени заболявания се развият в белите дробове или главата и шията.

Сърдечна недостатъчност По време на проучване фаза II, целящо да оцени REMICADE при конгестивна сърдечна недостатъчност (CHF), са наблюдавани по-голям брой случаи на смърт, поради влошаване състоянието на пациенти със сърдечна недостатъчност лекувани с REMICADE, особено на тези пациенти, при които е приложена по-висока доза от 10 mg/kg (т.е. 2 пъти по-висока доза от



максималната одобрена). В това клинично проучване 150 пациенти с NYHA клас III – IV CHF (с ляво-вентрикулна отделена фракция $\leq 35\%$) са лекувани с 3 инфузии с REMICADE 5 mg/kg, 10 mg/kg или плацебо за период над 6 седмици. На 38 седмица 9 от 101 пациенти лекувани с REMICADE (двама на 5 mg/kg и 7 на 10 mg/kg) са починали в сравнение с 1 смъртен случай сред 49 пациенти на плацебо. Има следрегистрационни съобщения за влошаване на съществуваща сърдечна недостатъчност с или без идентифицирани отключващи влошаването фактори сред пациенти, лекувани с Remicade. Редки са съобщенията за отключване на сърдечна недостатъчност, включително и при пациенти без минала анамнеза за сърдечно-съдово заболяване. Някои от тези пациенти са били на възраст под 50 години.

Хепатобилиарни реакции

В клинични проучвания, слабо до умерено увеличение на ALT и AST е наблюдавано при пациенти, получаващи REMICADE без прогресия на тежки чернодробни поражения. Увеличение на аминотрансферазите (на ALT по-често, отколкото на AST) в по-голямата част от пациенти, лекувани с REMICADE, в сравнение с контролната група, когато REMICADE се приема като монотерапия и при комбинирана терапия с имunosупресори. Повечето абнормности при аминотрансферазите са транзиторни, но малък брой пациенти имат по-продължително увеличение. Като цяло, пациентите, при които има увеличение на ALT и AST са асимптоматични и абнормностите намаляват или изчезват както при продължаване, така и при прекъсване на лечението с REMICADE или след модификация на съпътстващото лечение.

Повишение на ALT повече от 5 пъти от горната граница на нормата се наблюдава при 1% от пациентите, получаващи REMICADE. Повишение на ALT повече от 3 пъти от горната граница на нормата се наблюдава при всички одобрени индикации със следната честота (плацебо/инфликсимаб): ревматоиден артрит 3,2%/3,9%; болест на Crohn 3,5%/5,1%; анкилозиращ спондилит 0,0%/5,9%; псориазисен артрит 0,0%/5,4%; псориазис 0,0%/10,4%; В следмаркетингови проучвания при пациенти, лекувани с REMICADE са докладвани много редки случаи на жълтеница и хепатит, някои от които с характеристики на автоимунен хепатит (виж раздел 4.4).

Антинуклеарни антитела (ANA)/анти-двойно-верижна ДНК (ds DNA) антитела: По време на клинични проучвания, приблизително половината лекувани пациенти, които на изходното ниво са били ANA-негативни, са станали ANA-позитивни в хода на проучването в сравнение с приблизително 1/5 от пациентите, третирани с плацебо. По време на клинични проучвания анти – dsDNA антитела се установяват за първи път сред 17% от пациентите, лекувани с инфликсимаб, в сравнение с 0% от плацебо-третираните пациенти. При последното обобщаване 57% от пациентите са останали анти – dsDNA - позитивни. Клинични признаци на лупус или лупус-подобни синдроми не се наблюдават често.

4.9. Предозиране

Еднократни дози от максимум 20 mg/kg не водят до токсични ефекти. Липсва клиничен опит, свързан с предозиране на лекарствения продукт.

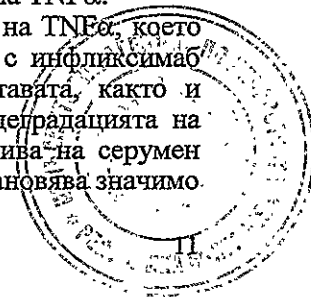
5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Селективен имunosупресор, АТС код L04 AA12.

Фармакодинамични свойства: Инфликсимаб е химерно човешко-мише моноклонално антитяло, което има висок афинитет към свързване с разтворимите и трансмембранните форми на тумор некрозис фактор алфа (TNF α), но не и към лимфотоксин алфа (TNF β). Инфликсимаб инхибира функционалната активност на TNF α при различни *in vitro* биологични методи за изследване. Инфликсимаб предотвратява възникването на болест при трансгенни мишки, които развиват полиартрит в резултат на конститутивна експресия на човешки TNF α . Приложението му след началото на заболяването води до заздравяване на еродиралите стави. *In vivo* инфликсимаб бързо образува стабилни комплекси с човешкия TNF α , процес, който протича успоредно с намаляването на биоактивността на TNF α .

В ставите на пациенти с ревматоиден артрит са установени повишени концентрации на TNF α , което корелира с активността на болестния процес. При ревматоиден артрит, лечението с инфликсимаб намалява инфилтрацията с инфламаторни клетки във възпалените области на ставата, както и експресията на молекули, които медиат клетъчната адхезия, хемоатракцията и деградацията на тъканите. След лечение с инфликсимаб при пациентите се установяват по-ниски нива на серумен интерлевкин 6 (IL-6) и C-реактивен протеин (CRP) в сравнение с изходните. Не се установява значимо



снижение в броя и пролиферативните реакции към *in vitro* митогенна стимулация на лимфоцити от периферната кръв в сравнение с клетки от нелекувани с инфликсимаб пациенти.

При пациенти с псориазис лечението с инфликсимаб води до намаляване на епидермалното възпаление и до нормализиране на диференциацията на кератиноцитите в псориазичната плака.

Хистологичните изследвания на материал от биопсия на дебелото черво, взет преди прилагането на инфликсимаб и четири седмици след това, показва съществено намаляване на TNF α . Лечението с инфликсимаб при пациенти с болест на Crohn се свързва и със значително намаляване на обикновено повишените нива на серумния маркер на възпалението – С-реактивния протеин (CRP). Промяната в броя на белите кръвни клетки в периферната кръв при пациенти, лекувани с инфликсимаб, е минимална, макар че промените в лимфоцитите, моноцитите и неутрофилните гранулоцити говорят за промени в нормалните граници. Периферните мононуклеарни клетки (ПМНК) от периферната кръв при пациенти, лекувани с инфликсимаб са с ненарушена възможност за пролиферация в резултат на стимулация, в сравнение с пациенти, които не са приемали инфликсимаб. Не се наблюдава съществена промяна в продукцията на цитокини от стимулирани периферни мононуклеарни клетки в периферната кръв след лечение с инфликсимаб. Анализът на периферните мононуклеарни клетки от lamina propria, взети чрез биопсия на чревната мукоза, показва че лечението с инфликсимаб води до намаляване броя на клетките, които имат способност за експресия на TNF α и γ -интерферон. Данните от допълнително проведените хистологични изследвания сочат, че лечението с инфликсимаб намалява инфилтрацията на клетките на възпалението в засегнатите области на червата, както и наличието на маркери на възпалението в тези места.

Клинична ефективност

Ревматоиден артрит

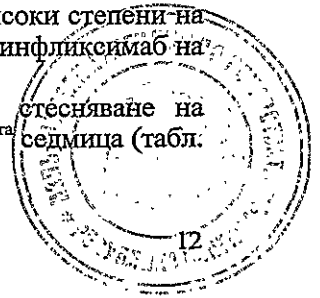
Безопасността и ефикасността на инфликсимаб са оценени в рамките на две мултицентрови, рандомизирани, двойно-слепи, проучвания: ATTRACT (Anti-TNF Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant therapy) и ASPIRE (Active-controlled study of Patients receiving Infliximab for the treatment of Rheumatoid Arthritis of early onset). Позволена е била едновременната употреба на постоянна доза фолиева киселина, перорални кортикостероиди (≤ 10 мг/дневно) и/или нестероидни противовъзпалителни медикаменти.

Показатели за оценка на първоначалната ефективност са били понижението на признаците и симптомите, оценени по критериите на Американския колеж по ревматология (ACR20 за ATTRACT, показател ACR-N през 54 седмица за ASPIRE), предпазването от структурни ставни увреждания и подобрението на физическата дейност. Редукцията на признаците и симптомите е определена като поне 20% подобрение (ACR20), както при чувствителни, така и при отекли стави и при наличието на 3 от следните 5 критерия: (1) обща преценка на оценявания; (2) обща преценка на пациента; (3) измерване за функциониране/инвалидност; (4) визуална аналогова скала на болката; (5) скорост на утаяване на еритроцитите или С-реактивен протеин. ACR-N използва същите критерии като ACR20, изчислени на базата на най-ниския процент подобрение в оценката на оточните стави, оценката на болезненост на ставите и средната стойност от останалите 5 компонента на ACR. Структурни увреждания на ставите (ерозии и стесняване на междуставното пространство), както на ръцете, така и на краката, са оценени чрез отклонението от базовите стойности в модифицираната от van der Heijde скала на Sharp (0-440). Въпросник за оценка на здравето (HAQ; скала 0-3) беше използван за измерване на средното отклонение от базовите стойности във физическата дейност при пациентите, настъпило с времето.

В проучването ATTRACT е направена оценка на отговора на 30, 54 и 102 седмици при плацебо-контролирано изследване на 428 пациенти с активен ревматоиден артрит независимо от преминало лечение с метотрексат. Приблизително 50% от пациентите са оценени във функционален клас СШ. Пациентите са третирани плацебо, 3 mg/kg или 10 mg/kg инфликсимаб на 0, 2 и 6 седмица, а след това на всеки 4 или 8 седмици. Всички пациенти са били на стабилни дози метотрексат (средно 15 mg/седмично) за 6 месеца преди включване в проучването и по време на провеждането му.

Резултатите на 54^{та} седмица (ACR 20, HAQ и общия резултат по модифицираната от van der Heijde скала на Sharp) са показани на Табл. 2. На 54^{та} седмица по-висок процент от пациентите от всички групи, третирани с инфликсимаб, са получили значителна редукция на признаците и симптомите, в сравнение със самостоятелното лечение с метотрексат. Този клиничен отговор е наблюдаван още на втората седмица и е поддържан в продължение на 102^{та} седмици на терапията. По-високи степени на клиничен отговор (ACR 50 и ACR 70) са наблюдавани във всички групи на лечение с инфликсимаб на 30^{та} и 54^{та} седмици, в сравнение със самостоятелното приложение на метотрексат.

Понижаване степента на прогресия на структурните ставни увреди (ерозии и стесняване на междуставното пространство) е наблюдавана във всички групи на инфликсимаб на 54^{та} седмица (табл. 3).



Ефектите, наблюдавани на 54^{та} седмица се запазват в продължение на 102 седмици. Поради прекратяване на лечението при известен брой пациенти, големината в разликата между ефекта на групите с инфликсимаб и само с метотрексат, не може да бъде определена.

Таблица 3

Ефекти върху ACR 20, структурните ставни увреди и физическата дейност на 54^{та} седмица

	Контрола ^a	Инфликсимаб ^b				Инфликсимаб ^b
		3 mg/kg вс 8 сед	3 mg/kg вс 4сед	10 mg/kg вс 8 сед	10 mg/kg вс 4 сед	
Пациенти с ACR20 отговор/ оценени пациенти (%) ^c	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Общ резултат ^d (модифицирана от van der Heijde скала на Sharp)						
Отклонение от базовите стойности (средни стойности ± SD ^e)	7.0 ± 10.3	1.3 ± 6.0	1.6 ± 8.5	0.2 ± 3.6	-0.7 ± 3.8	0.6 ± 5.9
Средно отклонение ^c (разлика между отделните четвърти)	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)
Пациенти без влошаване/оценени пациенти(%) ^c	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
HAQ отклонение от изходни стойности с времето ^c (оценени пациенти)	87	86	85	87	81	339
Средни стойности ± SD ^e	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: контрола = всички пациенти имат активен РА, независимо от лечението с постоянни дози метотрексат в продължение на 6 месеца преди включване в изследването и поддържането това лечение по време на самото изследване. Позволена е едновременната употреба на перорални кортикостероиди (≤10 мг/дневно) и/или нестероидни противовъзпалителни лекарства, както и добавяне на фолиева киселина

b: всички дозировки инфликсимаб, прилагани в комбинация с метотрексат и фолиева киселина, при пациенти, приемащи кортикостероиди и/или нестероидни противовъзпалителни средства

c: p < 0.001, за всяка група на инфликсимаб, сравнени с контролата

d: по-високите стойности показват по-голямо ставно увреждане

e: HAQ = Въпросник за оценка на здравословното състояние; по-високите стойности показват по-ниска степен на увреждане.

Проучването ASPIRE има за цел да оцени отговора през 54 седмица сред 1004 пациенти, нелекувани с метотрексат, при които е установен ранен (≤3 години продължителност на заболяването; средно 0.6) активен ревматоиден артрит (средни показатели за оточност и болка на ставите - съответно 19 и 31). Всички пациенти са получили или лечение с метотрексат (до 8 седмица дозата е била оптимизирана на 20 mg/седмично) или плацебо, 3 или 6mg/kg инфликсимаб през седмици 0, 2 и 6, а след това на всеки 8 седмици. Резултатите от 54 седмица са обобщени в табл. 4.

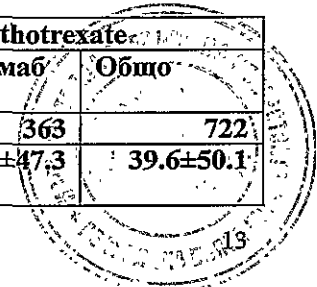
След 54-та седмица от лечението, и при двете схеми на дозиране на комбинацията инфликсимаб и methotrexate е налице статистическо значимо по-добре изразено подобрене на симптомите, в сравнение с монотерапия с метотрексат, както е оценено при измерването на дела от пациенти достигнали отговор оценен като ACR20, 50 или 70.

В ASPIRE при над 90% от пациентите е правена най-малко 2 пъти рентгенографска оценка. Намаляването на степента на прогресия на ставното увреждане се наблюдава през 30 и 54 седмица в групите с комбинирано лечение в сравнение с групата на монотерапия с метотрексат.

Таблица 4

Ефект върху ACRn, структурно увреждане на ставите, и физическото състояние през 54-та седмица от лечението, ASPIRE.

	Плацебо + Methotrexate	Инфликсимаб + Methotrexate		
		Инфликсимаб 5mg/kg	Инфликсимаб 5mg/kg	Общо
Брой рандомизирани пациенти	282	359	363	722
Подобрене в ACR (%)	24.8±59.7	37.3±52.8	42.0±47.3	39.6±50.1
Средна ± SD ^a				



Промяна в изходни стойности в модифицираната от van der Heijde скала на Sharp ^b Средна ± SD ^a	3.70±9.61	0.42±5.82	0.51±5.55	0.46±5.68
Средно	0.43	0.00	0.00	0.00
Подобрение в изходни стойности на HAQ осреднен за времето от седмица 30 до 54 ^c Средна ± SD ^d	0.68±0.63	0.80±0.65	0.88±0.65	0.84±0.65

a: $p < 0.001$, за всяка група на лечение с инфликсимаб спрямо контрола;

b: по-високите стойности показват по-дълбоко увреждане на ставите;

c: HAQ – въпросник за оценка на здравето; по-високите стойности показват по-малко инвалидизиране;

d: $p = 0.30$ и < 0.001 за групите на лечение с 3 и съответно 6 mg/kg инфликсимаб спрямо плацебо+methotrexate.

Болест на Crohn

Начално лечение при тежка активна болест на Crohn

Безопасността и ефективността на еднократната доза инфликсимаб са проучени сред 108 пациенти със средно-тежка до тежка болест на Crohn в активен стадий (индекс на активност на болестта на Crohn (ИАБС) $\geq 220 \leq 400$) в рамките на рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано изследване. От тези 108 пациенти, 27 са получили инфликсимаб в препоръчаната доза от 5 mg/kg. При всички пациенти провежданото преди това лечение с конвенционални медикаменти, не е довело до клинично повлияване. Позволено е едновременното използване на стабилни дози конвенционални медикаменти и 92% от пациентите продължиха лечението си с тях.

Показател за ефективността за първи етап на изследването е делът от пациенти с клиничен отговор, дефиниран като понижение на ИАБС с ≥ 70 точки през 4 седмици спрямо измереното в началото и без необходимост от повишаване на дозите на другите медикаменти за лечение или хирургична интервенция за болестта на Crohn. Пациентите, които са се повлияли до 4-та седмица са наблюдавани в последствие до 12-та седмица. Като показател за втория етап на изследването се определя делът от пациенти, които са в клинична ремисия на четвъртата седмица (ИАБС < 150) и клиничното им повлияване продължава с времето.

На 4-та седмица, след еднократен прием на изпитвания медикамент при 22/27 (81%) от пациентите, лекувани с инфликсимаб в доза 5 mg/kg се постига клинично повлияване, в сравнение с 4/25 (16%) от пациентите на плацебо ($p < 0.001$). Пак на 4-та седмица при 13/27 (48%) от пациентите, получили инфликсимаб се наблюдава клинична ремисия (ИАБС < 150) в сравнение с 1/25 (4%) от пациентите, получили плацебо. Повлияване е наблюдавано в рамките на 2 седмици с максимално повлияване на 4-та седмица. При последните оценки на 12 седмица при 13/27 (48%) от пациентите, получавали инфликсимаб, подобрението продължава.

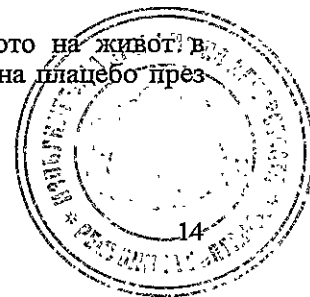
Поддържащо лечение при тежка активна форма на болест на Crohn

Безопасността и ефикасността на повторни инфузии с инфликсимаб са оценени чрез 1-годишно проучване. Общо 573 пациенти с активна форма на болестта на Crohn (ИАБС $\geq 220 \leq 400$) са получили чрез една инфузия 5mg/kg инфликсимаб през седмица 0. От тях 68(12%) принадлежат към група, отговаряща на индикацията (виж раздел 4.1). След 2 седмици 335 (58%), отговорили на лечението с доза от 5 mg/kg инфликсимаб са били рандомизирани в 3 групи: поддържаща терапия с плацебо; поддържаща терапия с 5 mg/kg инфликсимаб; поддържаща терапия с 10 mg/kg инфликсимаб, получаващи последващи инфузии на седмица 2, 6, а след това на всеки 8 седмици.

През седмица 30, сигнификантно по-голяма част от цялата група с поддържащо лечение с инфликсимаб – 42%, достига клинична ремисия, в сравнение с пациентите от групата на поддържащо лечение с плацебо (21%). Средното време на изчерпване на клиничният отговор за цялата група на поддържащо лечение с инфликсимаб е 46 седмици в сравнение с 19 седмици за групата на поддържащо лечение с плацебо ($p < 0.001$). Подобни са и резултатите получени при подгруповия анализ на пациентите дефинирани по индикацията (виж раздел 4.1).

Както точковият сбор по IBDQ, така и по SF-36 показват подобрение в качеството на живот в комбинираната група с поддържащо лечение с инфликсимаб в сравнение с групата на плацебо през седмица 30 ($p < 0.001$).

Начално лечение при фистулизираща активна форма на болест на Crohn



Ефективността и безопасността са оценени и сред 94 пациенти с фистулизираща форма на болестта на Crohn, чиито фистули са с давност от поне 3 месеца, в рамките на рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване. От тези пациенти, 31% са лекувани с 5 mg/kg инфликсимаб. Около 93% от пациентите преди това са били лекувани с антибиотици или имуноподтискаща терапия.

Едновременното приложение на постоянна доза конвенционални препарати е позволена, като 83% от пациентите са продължили да получават поне един такъв медикамент. Пациентите са получили по три дози от плацебо или инфликсимаб през седмици 0, 2 и 6 и са проследени до 26 седмици. Основният клиничен показател е бил делът на пациенти с клиничен отговор за този период, дефиниран като $\geq 50\%$ понижение на броя на фистулите, които дренират при лек натиск при поне две последователни посещения (на интервал от 4 седмици) в сравнение с изходния брой, без необходимост от повишаване дозата на медикаментите или провеждане на хирургично лечение на болестта.

Шестдесет и осем процента (21/31) от пациентите получавали инфликсимаб в доза 5 mg/kg са се повлияли от лечението в сравнение с 26% (8/31) от пациентите на плацебо ($p=0.002$). Средно времето за настъпване на клиничното повлияване при групата на инфликсимаб е било две седмици. Средната продължителност на повлияването беше 12 седмици. В допълнение при 55% от пациентите, лекувани с инфликсимаб е постигнато пълно затваряне на фистулите в сравнение с 13% от пациентите, получавали плацебо ($p=0.001$).

Поддържащо лечение при фистулизираща активна форма на болест на Crohn

Ефикасността и безопасността на повторните инфузии с инфликсимаб са били изследвани по време на едногодишно проучване. Общо 306 пациенти са получили 3 единични дози инфликсимаб в началото на проучването, през 2 и 6 седмици. В момента на започване на лечението 87% от пациентите са били с перианални фистули, 14% - абдоминални фистули и 9% - ректовагинални фистули. Средният точков сбор по CDAI е бил 180. Сто деветдесет и пет пациента с клиничен отговор след трите дози (за определение на клиничен отговор виж описанието на главните търсени резултати за проучването по-горе) през седмица 14 са били рандомизирани да получат лечение с инфликсимаб 5 mg/kg или плацебо всеки 8 седмици до 46 седмица. В групата на поддържащо лечение с инфликсимаб се е наблюдавало значимо по-дълго задържане на клиничния отговор в сравнение с групата на поддържащо лечение с плацебо ($p<0.001$). Средното време за изчерпване на клиничния отговор е над 40 седмици при групата на поддържащо лечение с инфликсимаб в сравнение с 14 седмици за групата на поддържащо лечение с плацебо. При повечето пациенти изчерпването на клиничния отговор се е дължало на увеличения прием на медикаменти за лечение на болестта на Crohn, а не на $<50\%$ -ното намаление на броя на дрениращите фистули. През 54 седмица сред групата пациенти, лекувани с инфликсимаб се отчита по-голямо подобрене на точковия сбор по CDAI в сравнение с изходните стойности в сравнение с плацебо ($p<0.04$). Не е отчетена сигнификантна разлика между инфликсимаб и плацебо за тази част от пациентите с трайно затворени фистули през 54 седмица по отношение на симптоми като прокталгия, абсцес и инфекции на пикочните канали както и по отношение на броя на новообразуваните фистули по време на лечението.

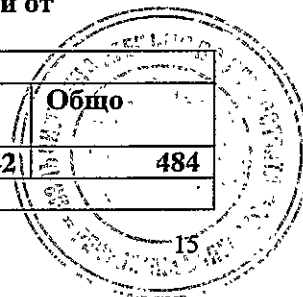
Улцерозен колит

Безопасността и ефикасността на REMICADE са оценени в рамките на две (ACT 1 и ACT 2) плацебо-контролирани, рандомизирани, двойно-слепи, клинични проучвания при възрастни пациенти с умерен до тежко активен улцерозен колит (скала на Mayo 6 – 12; ендоскопска скала ≥ 2), неотговарящи на конвенционална терапия (перорални кортикостероиди, аminosалицилати и/или имуномодулатори _ 6-MP, AZA).

Разрешени са съпътстващи стабилни дози на перорални кортикостероиди, аminosалицилати и/или имуномодулиращи агенти. И при двете проучвания пациентите рандомизирано получават плацебо, 5 mg/kg REMICADE или 10 mg/kg REMICADE през 0, 2, 14 и 22 седмица и в проучване ACT 1 през 30, 38 и 46 седмица. Намаляване на кортикостероидите е разрешено след 8-мата седмица.

Таблица 5. Ефекти върху клиничния отговор, клиничната ремисия и излекуването на лигавицата на 8-ма и 30-та седмица от началото на лечението. Комбинирани данни от изследвания ACT1 и ACT2

	Плацебо	Инфликсимаб		Общо
		Инфликсимаб 5 mg/kg	Инфликсимаб 10 mg/kg	
Брой рандомизирани пациенти	244	242	242	484
Процент на пациентите с клиничен отговор и с траен клиничен отговор				



Клиничен отговор през седмица 8	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Клиничен отговор през седмица 30	27,9%	49,6%+	55,4%	52,5%
Траен клиничен отговор (клиничен отговор при седмица 8 + седмица 30)	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
Процент на пациентите в клинична ремисия и с траен клиничен отговор				
Клинична ремисия през седмица 8	10,2%	36,4%	29,3%	33,1%
Клинична ремисия през седмица 30	13,1%	29,8%+	36,4%	33,1%
Трайна ремисия (клиничен отговор при седмица 8 + седмица 30)	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
Процент на пациентите с мукозно излекуване				
Мукозно излекуване през седмица	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Мукозно излекуване през седмица	27,5%	48,3%+	52,9%	50,6%

a: $p < 0,001$ за всяка група, третирана с инфликсимаб срещу плацебо

b: $p \leq 0,001$ за всяка група, третирана с инфликсимаб срещу плацебо

Ефикасността на REMICADE през 54-та седмица е изследвана в проучването АСТ .

На 54-тата седмица 44,9% от пациентите в комбинираната група, лекувана с инфликсимаб са с траен клиничен отговор, в сравнение с 19,8% от пациентите на плацебо ($p < 0,001$).

Клинична ремисия и излекуване на лигавицата настъпва в по-голяма част от комбинираната група на лечение с инфликсимаб в сравнение с групата, получаваща плацебо през 54 седмица (34,6% спрямо 16,5%, $p < 0,001$ и 46,1% спрямо 18,2%, $p < 0,001$, съответно).

Частта от пациентите с траен клиничен отговор и в трайна ремисия през 54 седмица е по-голяма в общата група, третирана с инфликсимаб, отколкото в групата, получаваща плацебо (37,9% спрямо 14,0%, $p < 0,001$ и 20,2% спрямо 6,6%, $p < 0,001$, съответно).

Инфликсимаб подобрява качеството на живота, което е потвърдено със статистически и клиничнозначимо подобрене в специфичната за двете заболявания мярка IBDQ ги със 36-точковото наблюдение (кратка форма) SF-36.

От началната точка до 30 седмица в сборните данни от АСТ 1 и АСТ 2 средният брой на хоспитализациите в групата, третирана с инфликсимаб е по-малък, отколкото в групата, получаваща плацебо (9 спрямо 18 за 100 души, $p=0,005$). Няма забележими разлики между групите, получавали 5 mg/kg и 10 mg/kg съответно).

По-голяма част от пациентите в общата група, третирана с инфликсимаб, отколкото в групата, получаваща плацебо са били в състояние да прекъснат кортикостероидите, оставайки в клинична ремисия, както през 30-та (22,3% спрямо 7,2%, $p < 0,001$), така и при 54-та седмица (21,0% спрямо 8,9%, $p = 0,022$).

Анкилозиращ спондилит

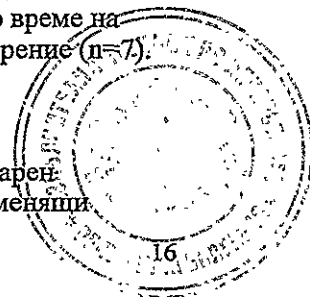
Ефикасността и безопасността са изследвани чрез двойно сляпо, плацебо-контролирано, мултицентрично проучване на инфликсимаб сред 70 пациенти с анкилозиращ спондилит (активност на заболяването > 4 според BASDAI [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index] и оплаквания от болка със степен 4 [NRS скор]). По време на 3-месечния двойно-сляп период, през седмици 0, 2, 6 пациентите са получавали или плацебо или инфликсимаб 5 mg/kg (по 35 пациенти във всяка група). След седмица 12, пациентите, приемали плацебо са преминали на лечение с инфликсимаб след което лечението на всички пациенти е продължило с прилагане на инфликсимаб 5 mg/kg на всеки 6 седмици до 54 седмица.

Лечението с инфликсимаб води до подобрене в оплакванията и симптомите, оценявани по BASDAI, като 57% от пациентите, лекувани само с инфликсимаб са показали 50% понижение в изходните стойности на BASDAI (средните изходни стойности са били 6.5 в групата, лекувана само с инфликсимаб и 6.3 в групата, започнала лечение с плацебо), като за сравнение само 9% от плацебо групата са достигнали такова 50% -но понижение в BASDAI ($p < 0.01$). Забележимо подобрене е било отчетено през втората седмица и се е задържало до края на наблюдението през 54 седмица.

Функционалното състояние и качеството на живот (SF36) са се подобрили съответно. По време на проучването сред HLA – B27 негативни пациенти не се е наблюдавало ефективно подобрене ($n=7$).

Псориазичен артрит

Ефикасността и безопасността са изследвани при двойно сляпо, плацебо контролирано, мултицентрово проучване при което са проследени 104 пациенти с активен полиартикуларен псориазичен артрит. Общо 74 пациенти са били със съпътстваща терапия от болестопроменящи



антиревматични средства, и от тях 58 са били на терапия с methotrexate. По време на 16-седмичната двойно слъпа фаза, пациентите са получавали или 5 mg/kg инфликсимаб или плацебо на седмица 0, 2, 6, 14 (по 52 пациенти във всяка група). Започвайки от 16 седмица, плацебо пациентите са били включени към групата на приемащите инфликсимаб и всички пациенти след това са получавали по 5 mg/kg инфликсимаб на всяка 8 седмица до 46 седмица.

Терапията с инфликсимаб е довела до подобряване на симптоматиката, оценено по критериите на ACR. При 65 % от пациентите третирани с инфликсимаб е постигнато ACR 20 на 16-та седмица, сравнено с 10% от пациентите третирани с плацебо ($p < 0,01$). Подобрене (ACR 20 и 50) е наблюдавано най-рано на 2-ра седмица и е продължило до 50-та седмица (ACR 20, 50 и 70). Намалване на параметрите характеризиращи активността на псориазиса (като брой на подути стави, брой на подути/болезнени стави) е наблюдавано при пациенти третирани с инфликсимаб. Тези пациенти, също така са демонстрирали подобрене във физическите си функции оценени по HAQ (главна промяна от основната на 16 седмица при 0,6 срещу 0 при пациенти третирани с плацебо).

Псориазис

Ефективността на инфликсимаб е оценена в две мултицентрови, рандомизирани двойнослепи проучвания: SPIRIT и EXPRESS. Пациентите в двете проучвания са с псориазис с плаки, които първоначално са лекувани с PUVA.

Пациентите в двете проучвания са с активна форма на псориазис (Body Surface Area [BSA] $\geq 10\%$ и Psoriasis Area and Severity Index [PASI] резултат ≥ 12). Крайната цел на двете проучвания е процента на пациентите, които постигнаха $\geq 75\%$ подобрене при PASI от началното състояние до седмица 10.

SPIRIT отчита ефективността на терапията с infliximab-въвеждаща терапия при 249 пациенти с активна форма на псориазис, които първоначално са лекувани с PUVA или системна терапия. Пациентите са получили 3 или 5 mg/kg infliximab или плацебо вливания на седмица 0, 2 и 6. Пациенти с PGA ≥ 3 са получавали допълнителна инфузия на същото лечение на седмица 26.

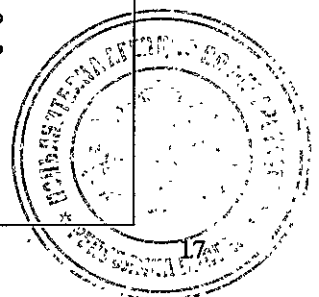
При SPIRIT, съотношението на пациентите постигнали PASI 75 на 10-та седмица е 71,7% в групата с 3 mg/kg infliximab, 87,9% в групата с 5 mg/kg infliximab и 5,9% в групата с плацебо ($p < 0,001$). До края на 26-та седмица, двадесет седмици след последната доза, 30% от пациентите в групата с 5 mg/kg и 13,8% от пациентите в групата с 3 mg/kg, са постигнали PASI 75. Между 6 и 26 седмица, симптомите на псориазис постепенно са се възстановили със средно време повече от 20 седмици. Напълно възстановяване на болестта не се наблюдава.

EXPRESS оценява ефективността на infliximab въвеждаща и поддържаща терапия при 378 пациенти с активна форма на псориазис. Пациенти получавали 5 mg/kg infliximab или плацебо вливания на 0, 2-ра и 6-та седмица, последвани от поддържаща терапия всеки 8 седмици през 22-ра седмица в плацебо групата и през 46-та седмица в групата с infliximab. През 24-та седмица, плацебо групата е преминала на въвеждаща терапия (5 mg/kg), последвана от поддържаща терапия с infliximab (5 mg/kg). Предшестваща терапия с PUVA, метотрексат, циклоспорин или акитретин, получавани от 71,4% от пациентите, въпреки че не са непременно резистентни към терапията. Резултатите са представени в таблица 5. В infliximab третирани пациенти, значим PASI клиничен отговор при 50 е видим през първата визита (2-ра седмица) и PASI клиничен отговор при 75 през втората визита (4-та седмица). Ефикасността е сходна в подгрупата от пациентите, изложени на предишна системна терапия, сравнено с общия брой на клиничното проучване.

Таблица 5а

Резюме на PASI отговор и PGA индекс на 10, 24 и 50 седмица. EXPRESS

	Плацебо → infliximab 5 mg/kg (седмица 24)	Infliximab 5 mg/kg
Седмица 10		
n	77	301
$\geq 90\%$ подобрене	1 (1,3%)	172 (57,1%) ^a
$\geq 75\%$ подобрене	2 (2,6%)	242 (80,4%) ^a
$\geq 50\%$ подобрене	6 (7,8%)	274 (91,0%)
PGA	3 (3,9%)	242 (82,9%) ^{ab}
PGA	14 (18,2%)	275 (94,2%) ^{ab}
Седмица 24		
n	77	276
$\geq 90\%$ подобрене	1 (1,3%)	161 (58,3%) ^a
$\geq 75\%$ подобрене	3 (3,9%)	227 (82,2%) ^a
$\geq 50\%$ подобрене	5 (6,5%)	248 (89,9%)



≥ 50% подобрене PGA PGA	2 (2,6%) 15 (19,5%)	203 (73,6%) ^a 246 (89,1%) ^a
<u>Седмица 24</u>		
n	68	281
≥ 90% подобрене	34 (50,0%)	14 (18,2%)
≥ 75% подобрене	52 (76,5%)	14 (18,2%)
≥ 50% подобрене	61 (89,7%)	14 (18,2%)
PGA	46 (67,6%)	14 (18,2%)
PGA	59 (86,8%)	14 (18,2%)

a: $p < 0.001$, за всяка група с infliximab срещу контролната група

b: $n = 292$

5.2. Фармакокинетични свойства

Еднократни интравенозни вливания инфликсимаб в дози от 1, 3, 5, 10 или 20 mg/kg предизвикват, пропорционално на дозата, повишаване на максималната серумна концентрация (C_{max}) и на областта под кривата концентрация/време (AUC). Обемът на разпределение (OP) при достигане на steady-state (среден OP от 3,0 до 4,1 литра) не зависи от приложената доза и показва, че инфликсимаб се разпределя предимно в съдовия отдел. Не е наблюдавана зависимост от времето. Начинът на излъчване от организма на инфликсимаб не е установен. В урината не е открит непроменен инфликсимаб. При пациентите с ревматоиден артрит не се забелязват съществени промени свързани с възрастта или телото по отношение на клирънса или обема на разпределение на инфликсимаб. Фармакокинетиката на инфликсимаб при пациенти в напреднала възраст не е проучена. Не са провеждани проучвания при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност.

При еднократни дози от 3, 5 или 10 mg/kg средните стойности на C_{max} са били съответно 77, 118 и 277 mcg/ml. Средният полуживот при тези дози варира от 8 до 9,5 дни. Инфликсимаб може да бъде открит в серума на повечето пациенти в продължение на 8 седмици след прилагане на препоръчаната еднократна доза от 5 mg/kg при болест на Crohn и поддържаща доза от 3 mg/kg на всеки 8 седмици при ревматоиден артрит.

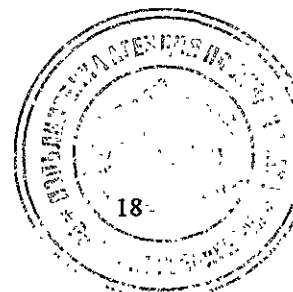
Повторното приложение на инфликсимаб (5 mg/kg на 0, 2-ра и 6-та седмица при фистулизираща болест на Crohn; 3 или 10 mg/kg на всеки 4 или 8 седмици при ревматоиден артрит) води до леко натрупване на инфликсимаб в серума след втората доза. Не е наблюдавано друго клинично значимо акумулиране. При повечето пациенти с фистулизираща болест на Crohn се открива инфликсимаб в серума в продължение на 12 (4-28) седмици след приключване на лечението.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Инфликсимаб не реагира кръстосано с TNF α от други животински видове, различни от човек и шимпанзета. По тази причина предклиничните данни за безопасност при прилагане на инфликсимаб са ограничени. Изследванията за токсичност при развитието на плода, проведени при мишки чрез използване на аналогови антитела, които селективно инхибират функционалната активност на TNF α при мишки, не показват нарушения на репродуктивната функция, ембриотоксичност или тератогенност. При едно проучване на фертилитета и общите репродуктивни функции, броят на бременните мишки е намален след прилагане на същото аналогово антитяло. Не е ясно дали това се дължи на ефекти върху женските и/или мъжките мишки. При 6-месечно проучване токсичността при мишки на аналогично антитяло спрямо миши TNF α , са наблюдавани кристални отлагания в капсулата на лещата на окоото на няколко от мъжките мишки. При хора, съответно, не са открити такива. В заключение: няма клинични или пострегистрационни доклади за странични ефекти свързани с промени в очната леща (включително кристални депа) при хора. Не са провеждани дългосрочни проучвания за оценка на карциногенния потенциал на инфликсимаб. Проучвания при мишки с дефицит на TNF α не показват увеличаване броя на туморите след провокация с известни онкогени и/или промотори.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества



Захароза - 500 mg; полисорбат 80 – 0,5 mg; натриев хидроген фосфат – 2,2 mg; динатриев фосфат – 6,1 mg

6.2. Физикохимични несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, това лекарство не трябва да се смесва с други лекарствени средства.

6.3. Срок на годност

36 месеца.

При стайна температура (25⁰С) разтвореният концентрат е химически и физически стабилен в продължение на 24 часа. Тъй като няма консерванти, препоръчва се вливането на готовия инфузионен разтвор да започне колкото се може по скоро след разтварянето и разреждането му и не по-късно от 3 часа след това. След разтваряне и разреждане в асептични условия, Remicade разтвор за инфузия може да бъде използван в рамките на 24 часа, ако се съхранява от 2⁰ С до 8⁰ С.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява от 2⁰С до 8⁰С. Да не се замразява.

6.5. Данни за опаковката

REMICADE се доставя като лиофилизиран прах (инфликсимаб 100 mg) в стъклени флакони за еднократна употреба, затворени с гумени запушалки с алуминиев пръстен и пластмасови капачки. Всеки флакон е поставен в отделна кутийка.

6.6. Препоръки при употреба

1. Изчислете дозата и броя на необходимите флакони REMICADE. Всеки флакон REMICADE съдържа 100 mg инфликсимаб. Изчислете общия обем на необходимия разтворен концентрат REMICADE.
2. Разтворете съдържанието на всеки флакон REMICADE с 10 ml вода за инжекции, като използвате спринцовка с игла 0.8 mm или по-малка. Махнете обвивката от флакона и избършете запушалката с тампон, напоен в 70% спирт. Вкарайте иглата във флакона през средата на гумената тапа и насочете струята вода за инжекции към стената на флакона. Не използвайте флакона, ако няма вакуум. Леко разбъркайте разтвора като въртите флакона, за да разтворите лиофилизирания продукт. Не разбърквайте продължително или рязко. НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ. Понякога може да се образува пяна. Оставете концентрирания разтвор да престои около 5 минути. Убедете се, че разтворът е безцветен до бледо жълт и опалесцентен. Тъй като инфликсимаб е протеин в разтвора може да се образуват няколко полупрозрачни флокули. Не използвайте разтвора, ако е мътен, ако има промяна в цвета или други частици.
3. Разрежете общия обем на концентрирания разтвор REMICADE до 250 ml като добавите 0,9% разтвор на натриев хлорид за вливане. Изтеглете от стъклена или пластмасова банка с обем 250 ml количество физиологичен разтвор, равно на количеството възстановен REMICADE. Бавно прибавете цялото количество концентриран разтвор на REMICADE към 250 ml банка. Леко разбъркайте.
4. Вливайте получения инфузионен разтвор в продължение на най-малко 2 часа и със скорост не по-голяма от 2ml/min. Използвайте само стерилни, непирогенни филтри с ниско свързване на протеини (размер на порите 1.2 микрометра или по-малки). Тъй като няма консервант, препоръчва се въвеждането на разтвора за вливане да започне колкото се може по-скоро след приготвянето му, но не по-късно от 3 часа след това. След разтваряне и разреждане в асептични условия, Remicade разтвор за инфузия може да бъде използван в рамките на 24 часа, ако се съхранява от 2⁰С до 8⁰С. Не съхранявайте неизползвания разтвор за повторна употреба.
5. Не са провеждани изследвания за оценяване на физични или биохимични съвместимости на REMICADE с други лекарствени средства. Не вливайте REMICADE едновременно с други продукти през един и същи венозен път.
6. Преди да започнете вливането внимателно огледайте съдържанието на разтворите за вливане за наличие на частици или промяна в цвета. Не ги използвайте, ако забележите наличието на мътни флокули, промяна в цвета или други чужди частици.
7. Изхвърлете неизползвания разтвор.



8. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Shering-Plough Europe, 73 Rue de Stalle. B-1180, Brussels, Белгия

9. Име и адрес на производителя

**Centocor B.V. Einsteinweg 101 2333 CB Leiden The Netherlands
Schering – Plough (Brinny) Co Innishannon, County Cork Ireland
Parkdale Pharmaceuticals Inc., 870 Parkdale Road, Rochester, Michigan 48307-1740, USA
Patheon Italia S.p.a., Viale G.B. Stucchi, 110 Monza, Italy.**

9. Регистрационен № в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ

20010782 / 19.07.2001 г.

10. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

19.07.2001 г.

11. Последна редакция на текста

29.09.2005 г.

