

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Remicade 100 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg infliximab. Το infliximab είναι ένα χημειοκλωνικό μονοκλωνικό IgG1 αντίσωμα ανθρώπου-ποντικού που παράγεται σε υβριδωματικά κύτταρα ποντικού με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Μετά την ανασύσταση, κάθε ml περιέχει 10 mg infliximab.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Η κόνις είναι ένα λυοφιλοποιημένο λευκό σύμπηκτο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ρευματοειδής αρθρίτις:

Το Remicade σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη ενδείκνυται για τη μείωση των σημείων και των συμπτωμάτων, καθώς και τη βελτίωση της φυσικής λειτουργίας σε:

- ενήλικες ασθενείς με ενεργή νόσο όταν η ανταπόκριση στα τροποποιητικά της νόσου αντιρρευματικά φάρμακα (DMARDs), συμπεριλαμβανομένης της μεθοτρεξάτης, ήταν ανεπαρκής.
- ενήλικες ασθενείς με σοβαρή, ενεργή και προοδευτική νόσο που δεν έχουν προηγουμένως λάβει μεθοτρεξάτη ή άλλα DMARDs.

Σ' αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών αποδείχθηκε μία μείωση του ρυθμού εξέλιξης της βλάβης της άρθρωσης, όπως μετράται με ακτίνες-X (βλ. παράγραφο 5.1).

Νόσος του Crohn σε ενήλικες:

Το Remicade ενδείκνυται για:

- τη θεραπευτική αντιμετώπιση της μέτριας έως σοβαρής, ενεργής νόσου του Crohn, σε ενήλικες ασθενείς που δεν έχουν ανταποκριθεί παρά την υποβολή σε πλήρη και επαρκή αγωγή με κορτικοστεροειδές και/ή ανοσοκατασταλτικό παρασκεύασμα, ή σε ασθενείς που δεν επιδεικνύουν ανοχή στις εν λόγω θεραπείες ή για τους οποίους αντενδείκνυται ιατρικά οι θεραπείες αυτές.
- τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ενεργής νόσου του Crohn με παρουσία συριγγίων, σε ενήλικες ασθενείς που δεν έχουν ανταποκριθεί, παρά την υποβολή σε πλήρη και επαρκή θεραπεία με συμβατική αγωγή (συμπεριλαμβανομένων των αντιβιοτικών, της παροχέτευσης και της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας).

Νόσος του Crohn σε παιδιατρικούς ασθενείς:

Το Remicade ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση σοβαρής, ενεργής νόσου του Crohn, σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 έως 17 ετών, που δεν έχουν ανταποκριθεί σε συμβατική θεραπεία που περιλαμβάνει ένα κορτικοστεροειδές, ένα ανοσοτροποποιητικό και πρωτογενή θρεπτική θεραπεία, ή οι οποίοι είναι δυσανεκτικοί σε ή έχουν αντενδείξεις για τέτοιες θεραπείες. Το Remicade έχει μελετηθεί μόνο σε συνδυασμό με συμβατικές ανοσοκατασταλτικές θεραπείες.

Ελκώδης κολίτιδα:

Το Remicade ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της μέτριας έως σοβαρής, ενεργής

ελκώδους κολίτιδας σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη συμβατική θεραπεία συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών και των 6-μερκαπτοπουρίνη (6-MP) ή αζαθειοπρίνη (AZA), ή οι οποίοι είναι δυσανεκτικοί σε ή έχουν ιατρικές αντενδείξεις για τέτοιες θεραπείες.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα:

Το Remicade ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της σοβαρής, ενεργής αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, σε ενήλικες ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στη συμβατική θεραπεία.

Ψωριασική αρθρίτιδα:

Το Remicade ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ενεργής και προοδευτικής ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς όταν η ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με DMARD ήταν ανεπαρκής.

Το Remicade θα πρέπει να χορηγείται

- σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη
- ή μόνο του σε ασθενείς οι οποίοι δείχνουν δυσανεξία στη μεθοτρεξάτη ή για τους οποίους η μεθοτρεξάτη αντενδείκνυται

Το Remicade έδειξε να βελτιώνει τη φυσική λειτουργία σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα και να μειώνει την ταχύτητα προόδου της κάκωσης των περιφερικών αρθρώσεων όπως μετρήθηκε με ακτίνες-X σε ασθενείς με πολυαρθρικές συμμετρικές υποομάδες της νόσου (βλ. παράγραφο 5.1).

Ψωρίαση:

Το Remicade ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας προς σοβαρή ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι απέτυχαν να ανταποκριθούν σε, ή οι οποίοι έχουν αντένδειξη σε, ή είναι δυσανεκτικοί σε άλλη συστηματική θεραπεία περιλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης, της μεθοτρεξάτης ή της PUVA (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η αγωγή με Remicade θα πρέπει να εκκινείται και να επιβλέπεται από κατάλληλους γιατρούς πεπειραμένους στη διάγνωση και τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας, της ψωριασικής αρθρίτιδας ή της ψωρίασης. Το Remicade θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως. Οι εγχύσεις Remicade θα πρέπει να χορηγούνται από κατάλληλους επαγγελματίες υγείας εκπαιδευμένους να εντοπίζουν οποιαδήποτε θέματα σχετιζόμενα με την έγχυση. Στους ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με Remicade θα πρέπει να δίνεται το φύλλο οδηγιών χρήσης και η ειδική κάρτα Προειδοποίησης.

Κατά την διάρκεια της θεραπείας με Remicade, οι λοιπές συνδυαζόμενες θεραπείες, π.χ. κορτικοστεροειδή και ανοσοκατασταλτικά, θα πρέπει να χορηγούνται κατά τον καλύτερο δυνατό τρόπο.

Δοσολογία

Ενήλικες (³ 18 ετών)

Ρευματοειδής αρθρίτις

3 mg/kg χορηγούμενα ως μία ενδοφλέβια έγχυση ακολουθούμενα από επιπρόσθετες δόσεις έγχυσης 3 mg/kg στη 2η και 6η εβδομάδα μετά την πρώτη έγχυση, και στη συνέχεια κάθε 8 εβδομάδες.

Το Remicade πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με μεθοτρεξάτη.

Διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε 12 εβδομάδες θεραπείας. Εάν ένας ασθενής έχει μία ανεπαρκή ανταπόκριση ή χάσει την ανταπόκριση μετά από αυτήν την περίοδο, θα πρέπει να γίνεται εκτίμηση για αύξηση της δόσης σταδιακά κατά περίπου 1,5 mg/kg, μέχρι ένα μέγιστο των 7,5 mg/kg κάθε 8 εβδομάδες. Εναλλακτικά, θα πρέπει να εκτιμάται η χορήγηση 3 mg/kg με συχνότητα κάθε 4 εβδομάδες. Εάν επιτευχθεί επαρκής ανταπόκριση, οι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίσουν με την επιλεγμένη δόση ή τη συχνότητα της

δόσης. Η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάζεται προσεκτικά σε ασθενείς οι οποίοι δεν εμφανίζουν ένδειξη θεραπευτικού οφέλους μέσα στις πρώτες 12 εβδομάδες της θεραπείας ή μετά την προσαρμογή της δόσης.

Μέτρια έως σοβαρή, ενεργή νόσος του Crohn

5 mg/kg χορηγούμενα ως μία ενδοφλέβια έγχυση ακολουθούμενη από μία επιπρόσθετη έγχυση 5 mg/kg 2 εβδομάδες μετά την πρώτη έγχυση. Εάν κάποιος ασθενής δεν ανταποκριθεί μετά από 2 δόσεις, δεν θα πρέπει να χορηγηθεί πρόσθετη θεραπεία με infliximab. Τα διαθέσιμα στοιχεία δεν τεκμηριώνουν την περαιτέρω θεραπεία με infliximab, σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται μέσα σε 6 εβδομάδες από την αρχική έγχυση.

Σε ασθενείς που ανταποκρίνονται, οι εναλλακτικές στρατηγικές για τη συνέχιση της θεραπείας είναι:

- Συντήρηση: Πρόσθετη έγχυση των 5 mg/kg στις 6 εβδομάδες μετά την αρχική δόση, ακολουθούμενη από εγχύσεις κάθε 8 εβδομάδα ή
- Επαναχορήγηση: Έγχυση των 5 mg/kg εάν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου υποτροπιάσουν (βλ. «Επαναχορήγηση» παρακάτω και παράγραφο 4.4).

Παρόλο που εκλείπουν συγκριτικά στοιχεία, περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς που αρχικά ανταποκρίθηκαν σε 5 mg/kg αλλά που έχασαν την ανταπόκριση δείχνουν ότι ορισμένοι ασθενείς μπορεί να ανακτήσουν την ανταπόκριση με κλιμάκωση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.1). Η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάζεται προσεκτικά σε ασθενείς οι οποίοι δεν εμφανίζουν ένδειξη θεραπευτικού οφέλους μετά την προσαρμογή της δόσης.

Ενεργή νόσος του Crohn με παρουσία συριγγίων

5 mg/kg χορηγούμενα ως μία ενδοφλέβια έγχυση ακολουθούμενη από επιπρόσθετες εγχύσεις των 5 mg/kg κατά την 2η και 6η εβδομάδα μετά την πρώτη έγχυση. Εάν έπειτα από 3 δόσεις ο ασθενής δεν ανταποκριθεί, δεν θα πρέπει να χορηγηθεί πρόσθετη θεραπεία με infliximab.

Σε ασθενείς που ανταποκρίνονται, οι εναλλακτικές στρατηγικές για τη συνέχιση της θεραπείας είναι:

- Συντήρηση: Πρόσθετες εγχύσεις των 5 mg/kg κάθε 8 εβδομάδες ή
- Επαναχορήγηση: Έγχυση των 5 mg/kg εάν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου υποτροπιάσουν, ακολουθούμενη από εγχύσεις των 5 mg/kg κάθε 8 εβδομάδες (βλ. «Επαναχορήγηση» παρακάτω και παράγραφο 4.4).

Παρόλο που εκλείπουν συγκριτικά στοιχεία, περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς που αρχικά ανταποκρίθηκαν σε 5 mg/kg αλλά που έχασαν την ανταπόκριση δείχνουν ότι ορισμένοι ασθενείς μπορεί να ανακτήσουν την ανταπόκριση με κλιμάκωση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.1). Η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάζεται προσεκτικά σε ασθενείς οι οποίοι δεν εμφανίζουν ένδειξη θεραπευτικού οφέλους μετά την προσαρμογή της δόσης.

Στη νόσο του Crohn, η εμπειρία με επαναχορήγηση εάν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου υποτροπιάσουν είναι περιορισμένη και συγκριτικά στοιχεία για το όφελος/κίνδυνο αυτών των εναλλακτικών στρατηγικών για την συνεχιζόμενη θεραπεία λείπουν.

Ελκώδης κολίτιδα

5 mg/kg χορηγούμενα ως μία ενδοφλέβια έγχυση ακολουθούμενα από επιπρόσθετες δόσεις έγχυσης 5 mg/kg στη 2^η και 6^η εβδομάδα μετά την πρώτη έγχυση, και μετά κάθε 8 εβδομάδες.

Διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως μέσα σε 14 εβδομάδες θεραπείας, δηλ. τρεις δόσεις. Η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να επανεξετάζεται προσεκτικά σε ασθενείς οι οποίοι δεν εμφανίζουν ένδειξη θεραπευτικού οφέλους μέσα σε αυτή τη χρονική περίοδο.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Χορηγείται δόση 5 mg/kg ως ενδοφλέβια έγχυση και ακολουθείται από επιπρόσθετες δόσεις έγχυσης των 5 mg/kg τη 2η και την 6η εβδομάδα μετά την πρώτη έγχυση, και μετά κάθε 6 έως 8 εβδομάδες. Εάν ο ασθενής δεν ανταποκριθεί μέχρι την έκτη εβδομάδα (δηλ. μετά από 2 δόσεις), δεν θα πρέπει να

του δοθεί επιπλέον θεραπεία με infliximab.

Ψωριασική αρθρίτιδα

5 mg/kg χορηγούμενα ως μία ενδοφλέβια έγχυση ακολουθούμενα από επιπρόσθετες δόσεις έγχυσης 5 mg/kg στη 2η και 6η εβδομάδα μετά την πρώτη έγχυση, και μετά κάθε 8 εβδομάδες.

Ψωρίαση

5 mg/kg χορηγούμενα ως μία ενδοφλέβια έγχυση ακολουθούμενα από επιπρόσθετες δόσεις έγχυσης 5 mg/kg στη 2η και 6η εβδομάδα μετά την πρώτη έγχυση, και μετά κάθε 8 εβδομάδες. Εάν κάποιος ασθενής δεν δείξει ανταπόκριση μετά από 14 εβδομάδες (δηλ. μετά από 4 δόσεις), δεν θα πρέπει να του δοθεί επιπλέον θεραπεία με infliximab.

Επαναχορήγηση για τη νόσο του Crohn και τη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Εάν τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου υποτροπιάσουν, το Remicade μπορεί να επαναχορηγηθεί εντός 16 εβδομάδων μετά την τελευταία έγχυση. Σε κλινικές μελέτες, όψιμες αντιδράσεις υπερευαισθησίας ήταν όχι συχνές και εμφανίστηκαν μετά από διαστήματα χωρίς αγωγή με Remicade μικρότερα του 1 έτους (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της επαναχορήγησης μετά από διάστημα μεγαλύτερο των 16 εβδομάδων χωρίς αγωγή με το Remicade δεν έχει αποδειχθεί. Αυτό ισχύει και για τους ασθενείς με νόσο του Crohn και για τους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Επαναχορήγηση για ελκώδη κολίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της επαναχορήγησης, πλην της χορήγησης κάθε 8 εβδομάδες, δεν έχει αποδειχθεί (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Επαναχορήγηση για την αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της επαναχορήγησης, πλην της χορήγησης κάθε 6η και 8η εβδομάδα, δεν έχει αποδειχθεί (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Επαναχορήγηση για την ψωριασική αρθρίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της επαναχορήγησης, πλην της χορήγησης κάθε 8 εβδομάδες, δεν έχει αποδειχθεί (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Επαναχορήγηση για την ψωρίαση

Η περιορισμένη εμπειρία από την επαναθεραπεία με μία εφ' άπαξ δόση Remicade στην ψωρίαση μετά από ένα διάστημα 20 εβδομάδων υποδηλώνει μειωμένη αποτελεσματικότητα και υψηλότερη επίπτωση των ήπιων προς μέτριων αντιδράσεων έγχυσης όταν συγκρίνονται με το αρχικό σχήμα επαγωγής (βλ. παράγραφο 5.1).

Η περιορισμένη εμπειρία από την επαναθεραπεία μετά από έξαρση της νόσου με ένα σχήμα επανεφόδου υποδεικνύει μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης αντιδράσεων έγχυσης, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων σοβαρών, συγκριτικά με θεραπεία συντήρησης 8 εβδομάδων (βλ. παράγραφο 4.8).

Επαναχορήγηση για όλες τις ενδείξεις

Σε περίπτωση που διακοπεί η θεραπεία συντήρησης και υπάρχει ανάγκη για επανεκκίνηση της θεραπείας, η χρήση ενός σχήματος επανεφόδου δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.8). Σε αυτήν την περίπτωση, το Remicade θα πρέπει να επανεκκινείται ως εφάπαξ δόση ακολουθούμενη από τις συνιστώμενες δόσεις συντήρησης που περιγράφονται παραπάνω.

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών)

Δεν έχουν διεξαχθεί συγκεκριμένες μελέτες για το Remicade σε ηλικιωμένους ασθενείς. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές σχετιζόμενες με την ηλικία στην κάθαρση ή στον όγκο κατανομής σε κλινικές μελέτες. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2). Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια του Remicade σε ηλικιωμένους ασθενείς βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8.

Διαταραγμένη νεφρική και/ή ηπατική λειτουργία

Το Remicade δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς των ασθενών. Δεν μπορεί να γίνει σύσταση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Νόσος του Crohn (6 έως 17 ετών)

5 mg/kg χορηγούμενα ως μία ενδοφλέβια έγχυση ακολουθούμενα από επιπρόσθετες δόσεις έγχυσης 5 mg/kg στη 2η και 6η εβδομάδα μετά την πρώτη έγχυση, και μετά κάθε 8 εβδομάδες. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να χρειάζονται ένα μικρότερο διάστημα χορήγησης για να διατηρήσουν το κλινικό όφελος, ενώ για άλλους ένα μεγαλύτερο διάστημα χορήγησης μπορεί να είναι επαρκές. Τα διαθέσιμα δεδομένα δεν στηρίζουν την περαιτέρω θεραπεία με infliximab σε παιδιά και εφήβους που δεν ανταποκρίνονται μέσα στις πρώτες 10 εβδομάδες θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1).

Το Remicade δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νόσο του Crohn ηλικίας κάτω των 6 ετών.

Ελκώδης κολίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Remicade σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών στην ένδειξη της ελκώδους κολίτιδας δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ψωρίαση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Remicade σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών στην ένδειξη της ψωρίασης δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Remicade σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών στις ενδείξεις της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας, της ψωριασικής αρθρίτιδας και της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Νεανική ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Remicade σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών στην ένδειξη της νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας δεν έχουν τεκμηριωθεί. Τα επί του παρόντος διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 4.8 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Διαταραγμένη νεφρική και/ή ηπατική λειτουργία

Το Remicade δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς των ασθενών. Δεν μπορεί να γίνει σύσταση της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Το Remicade θα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως εντός χρονικού διαστήματος 2 ωρών. Όλοι οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται Remicade θα πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον επί 1-2 ώρες μετά την έγχυση για την εμφάνιση οξέων αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση. Πρέπει να διατίθεται εξοπλισμός αντιμετώπισης επειγόντων περιστατικών, όπως αδρεναλίνη, αντισταμινικά, κορτικοστεροειδή και τεχνητός αεραγωγός. Στους ασθενείς μπορεί να δοθεί πριν από τη θεραπεία, για παράδειγμα, αντισταμινικό, υδροκορτιζόνη και/ή παρακεταμόλη και μπορεί να μειωθεί ο ρυθμός έγχυσης, προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση, ειδικά εάν έχουν υπάρξει στο παρελθόν αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4).

Βραχείες εγχύσεις για όλες τις ενδείξεις σε ενήλικες

Σε προσεκτικά επιλεγμένους ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι έχουν ανεχθεί τουλάχιστον 3 αρχικές 2-ωρες εγχύσεις του Remicade (φάση επαγωγής) και λαμβάνουν θεραπεία συντήρησης, μπορεί να εκτιμηθεί η χορήγηση μεταγενέστερων εγχύσεων εντός χρονικού διαστήματος όχι μικρότερου από 1 ώρα. Εάν εμφανιστεί κάποια αντίδραση έγχυσης σχετιζόμενη με βραχεία έγχυση, μπορεί να εκτιμηθεί η δυνατότητα μείωσης του ρυθμού έγχυσης σε μελλοντικές εγχύσεις, εφόσον πρόκειται να συνεχιστεί η θεραπεία. Βραχείες εγχύσεις σε δόσεις >6 mg/kg δεν έχουν μελετηθεί (βλ. παράγραφο 4.8).

Για οδηγίες παρασκευής και χορήγησης, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας στο infliximab (βλ. παράγραφο 4.8), σε άλλες πρωτεΐνες του ποντικού ή σε οποιαδήποτε από τα έκδοχα.

Ασθενείς με φυματίωση ή άλλες σοβαρές λοιμώξεις όπως σήψη, αποστήματα, φυματίωση και ευκαιριακές λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με μέτριας ή βαριάς μορφής καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA κατηγορία III/IV) (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Αντιδράσεις κατά την έγχυση και υπερευαισθησία

Το infliximab έχει συνδυαστεί με οξείες αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση, συμπεριλαμβανομένου του αναφυλακτικού shock και όψιμων αντιδράσεων υπερευαισθησίας (βλ. παράγραφο 4.8).

Οξείες αντιδράσεις από την έγχυση συμπεριλαμβανομένων των αναφυλακτικών αντιδράσεων μπορεί να εμφανισθούν κατά τη διάρκεια (μέσα σε δευτερόλεπτα) ή μέσα σε λίγες ώρες μετά την έγχυση. Εάν εμφανισθούν οξείες αντιδράσεις από την έγχυση, η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως. Θα πρέπει να διατίθεται εξοπλισμός αντιμετώπισης επειγόντων περιστατικών, όπως αδρεναλίνη, αντισταμινικά, κορτικοστεροειδή και ένας τεχνητός αεραγωγός. Οι ασθενείς μπορεί να λάβουν προηγουμένως φαρμακευτική αγωγή με π.χ. αντισταμινικό παρασκεύασμα, υδροκορτιζόνη ή/και παρακεταμόλη για να προληφθούν οι ήπιες και παροδικές αντιδράσεις.

Ενδέχεται να αναπτυχθούν αντισώματα προς το infliximab τα οποία έχουν συσχετισθεί με αυξημένη συχνότητα των αντιδράσεων κατά την έγχυση. Μία μικρή αναλογία των αντιδράσεων έγχυσης ήταν σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις. Έχει επίσης παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης αντισωμάτων προς το infliximab και μειωμένης διάρκειας της ανταπόκρισης. Η σύγχρονη χορήγηση ανοσοτροποποιητικών έχει συσχετισθεί με χαμηλότερη συχνότητα αντισωμάτων προς το infliximab και με μείωση της συχνότητας των αντιδράσεων έγχυσης. Το αποτέλεσμα της συγχρηγούμενης θεραπείας με ανοσοτροποποιητικά ήταν μεγαλύτερο στους ασθενείς που έλαβαν επεισοδιακά θεραπεία σε σχέση με τους ασθενείς που τους δόθηκε θεραπεία συντήρησης. Οι ασθενείς που διακόπτουν τα ανοσοκατασταλτικά πριν από ή κατά τη διάρκεια της αγωγής με Remicade διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν τα εν λόγω αντισώματα. Τα αντισώματα προς το infliximab δεν μπορούν να ανιχνευθούν πάντα σε δείγματα ορού. Εάν εμφανισθούν σοβαρές αντιδράσεις πρέπει να χορηγηθεί συμπτωματική αγωγή και να μη χορηγούνται περαιτέρω εγχύσεις Remicade (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε κλινικές μελέτες, έχουν αναφερθεί όψιμες αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν έναν αυξημένο κίνδυνο για όψιμη υπερευαισθησία με αυξανόμενο διάστημα χωρίς αγωγή με Remicade. Θα πρέπει να συμβουλευόσθε τους ασθενείς, να αναζητήσουν άμεση ιατρική συμβουλή εάν εμφανίσουν οποιαδήποτε όψιμη ανεπιθύμητη ενέργεια (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν οι ασθενείς λάβουν επαναθεραπεία μετά από μία μακρά περίοδο, πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα όψιμης υπερευαισθησίας.

Λοιμώξεις

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εμφάνιση λοιμώξεων συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης πριν, κατά την διάρκεια και μετά την θεραπεία με Remicade. Καθώς η αποβολή του infliximab μπορεί να διαρκέσει μέχρι και έξι μήνες, η παρακολούθηση θα πρέπει να συνεχίζεται σε όλη την διάρκεια της εν λόγω περιόδου. Η περαιτέρω θεραπεία με Remicade δεν πρέπει να συνεχίζεται αν ο ασθενής εμφανίσει σοβαρή λοίμωξη ή σήψη.

Θα πρέπει να δίδεται προσοχή όταν ενδέχεται η χρήση του Remicade σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη ή με ιστορικό υποτροπιάζοντων λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης ταυτόχρονης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά και να αποφεύγουν την έκθεση σε παράγοντες ενδεχόμενου κινδύνου για λοιμώξεις όπως απαιτείται.

Ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων άλφα (TNF_α) μεσολαβεί στη διαδικασία της φλεγμονής και ρυθμίζει τις κυτταρικές άνοσες ανταποκρίσεις. Από στοιχεία πειραμάτων προέκυψε ότι ο TNF_α αποτελεί βασικό παράγοντα για την εξάλειψη των ενδοκυτταρικών λοιμώξεων. Η κλινική εμπειρία δείχνει ότι η άμυνα του ξενιστή ενάντια στην λοίμωξη μειώνεται σε ορισμένους ασθενείς που λαμβάνουν infliximab.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι καταστολή του TNF_α μπορεί να αποκρύψει συμπτώματα λοίμωξης όπως πυρετό. Η πρόωμη αναγνώριση των άτυπων κλινικών προβολών των σοβαρών λοιμώξεων και της τυπικής κλινικής προβολής των σπάνιων και ασυνήθιστων λοιμώξεων είναι σημαντική έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι καθυστερήσεις στη διάγνωση και τη θεραπεία.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν δεσμευτές του TNF είναι περισσότερο επιρρεπείς σε σοβαρές λοιμώξεις. Έχουν παρατηρηθεί φυματίωση, βακτηριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της σήψης και της πνευμονίας, διηθητικές μυκητιασικές, ιογενείς και άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με infliximab. Κάποιες από αυτές τις περιπτώσεις ήταν θανατηφόρες, οι πιο συχνά αναφερόμενες ευκαιριακές λοιμώξεις με δείκτη θνησιμότητας > 5% περιλαμβάνουν πνευμονοκύτωση, καντιντίαση, λιστερίωση και ασπεργίλλωση.

Οι ασθενείς που αναπτύσσουν μία νέα λοίμωξη ενόσω υποβάλλονται σε θεραπεία με Remicade, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να υποβάλλονται σε πλήρη διαγνωστική αξιολόγηση. Η χορήγηση του Remicade θα πρέπει να τερματίζεται εάν κάποιος ασθενής αναπτύξει μία νέα σοβαρή λοίμωξη ή σηψαιμία και κατάλληλη αντιμικροβιακή ή αντιμυκητιασική θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει μέχρις ότου η λοίμωξη είναι ελεγχόμενη.

Φυματίωση

Έχουν γίνει αναφορές ενεργής φυματίωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν Remicade. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στην πλειοψηφία αυτών των αναφορών η φυματίωση ήταν εξωπνευμονική, εμφανιζόμενη είτε ως τοπική ή γενικευμένη νόσος.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με Remicade, όλοι οι ασθενείς πρέπει να αξιολογούνται για ενεργή και μη ενεργή («λανθάνουσα») φυματίωση. Η αξιολόγηση αυτή πρέπει να περιλαμβάνει ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό με το οποίο να συνοδεύεται από προσωπικό ιστορικό φυματίωσης ή πιθανής προηγούμενης επαφής με φυματίωση και προηγούμενης ή/και τρέχουσας ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται στις κατάλληλες δοκιμασίες ελέγχου, π.χ. δοκιμασία δερματικής φυματίνης, ακτινογραφία θώρακος, (μπορεί να ισχύουν οι τοπικές οδηγίες). Συνιστάται η καταγραφή των εν λόγω ελέγχων στην κάρτα προειδοποίησης του ασθενούς. Υπενθυμίζεται στους συνταγογραφούντες ο κίνδυνος ψευδών αρνητικών αποτελεσμάτων δοκιμασίας της δερματικής φυματίνης, ιδιαίτερα σε ασθενείς που νοσούν σοβαρά ή βρίσκονται σε κατάσταση ανοσοκαταστολής.

Αν διαγνωστεί ενεργή φυματίωση, δεν πρέπει να ξεκινήσει θεραπεία με το Remicade (βλ. παράγραφο 4.3).

Εάν υπάρχει υποψία για λανθάνουσα φυματίωση, θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή ενός γιατρού με ειδικευση στη θεραπεία της φυματίωσης. Σε όλες τις περιπτώσεις που περιγράφονται παρακάτω, η ισορροπία οφέλους/κινδύνου της θεραπείας με Remicade θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά.

Εάν διαγνωστεί μη ενεργή («λανθάνουσα») φυματίωση, η θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση πρέπει να ξεκινήσει με αντι-φυματική θεραπεία πριν από την έναρξη της θεραπείας με Remicade, και σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες.

Σε ασθενείς που έχουν αρκετούς ή σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για φυματίωση και έχουν αρνητική δοκιμασία για λανθάνουσα φυματίωση, θα πρέπει να εξετάζεται η αντι-φυματική θεραπεία πριν την έναρξη του Remicade.

Χρήση αντι-φυματικής θεραπείας θα πρέπει επίσης να εξετάζεται πριν την έναρξη του Remicade σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό λανθάνουσας ή ενεργής φυματίωσης στους οποίους δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί ένα επαρκές σχήμα θεραπείας.

Κάθε ασθενής θα πρέπει να γνωρίζει ότι σε περίπτωση εμφάνισης ενδείξεων/συμπτωμάτων που υποδηλώνουν φυματίωση (δηλ. επίμονος βήχας, φυσική αδυναμία/απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός) κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Remicade πρέπει να ζητά τη συμβουλή ιατρού.

Διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις

Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Remicade, θα πρέπει, εάν αναπτύξουν μία σοβαρή συστηματική νόσο, να εξετάζεται το ενδεχόμενο ύπαρξης κάποιας διηθητικής μυκητιασικής λοίμωξης, όπως ασπεργίλλωση, καντιντίαση, πνευμονοκύστωση, ιστοπλάσμωση, κοκκιδιοειδομυκητίαση ή βλαστομυκητίαση και θα πρέπει, σε πρώιμο στάδιο της διερεύνησης σε αυτούς τους ασθενείς, να ζητείται η συμβουλή ενός γιατρού με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία διηθητικών μυκητιασικών λοιμώξεων. Οι διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις μπορούν να εμφανιστούν ως μία γενικευμένη, και όχι ως εντοπισμένη, νόσος και οι εξετάσεις για αντιγόνα και αντισώματα ενδέχεται να είναι αρνητικές σε κάποιους ασθενείς με ενεργή λοίμωξη. Θα πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση χορήγησης κατάλληλης εμπειρικής αντιμυκητιασικής θεραπείας, ενώ παράλληλα διενεργείται διαγνωστικός έλεγχος, λαμβάνοντας υπόψη τόσο τον κίνδυνο σοβαρής μυκητιασικής λοίμωξης όσο και τους κινδύνους της αντιμυκητιασικής θεραπείας.

Για ασθενείς που έχουν διαμείνει ή ταξιδέψει σε περιοχές όπου διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις, όπως η ιστοπλάσμωση, η κοκκιδιοειδομυκητίαση ή η βλαστομυκητίαση είναι ενδημικές, τα οφέλη και οι κίνδυνοι της θεραπείας με Remicade θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά πριν την έναρξη της θεραπείας με Remicade.

Νόσος του Crohn με παρουσία συριγγίων

Ασθενείς με νόσο του Crohn με παρουσία συριγγίων με οξεία διαπηθητικά συρίγγια δεν πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με Remicade πριν αποκλειστεί η πιθανή παρουσία μόλυνσης, ειδικότερα του αποστήματος (βλ. παράγραφο 4.3).

Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β (HBV)

Έχει εμφανισθεί επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που λαμβάνουν έναν TNF-ανταγωνιστή συμπεριλαμβανομένου του infliximab, οι οποίοι είναι χρόνιοι φορείς αυτού του ιού. Ορισμένες περιπτώσεις είχαν μοιραία κατάληξη.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για λοίμωξη με HBV πριν την έναρξη της θεραπείας με Remicade. Στους ασθενείς που είναι θετικοί για λοίμωξη με HBV, συνιστάται να αναζητούν τη συμβουλή ενός γιατρού με ειδίκευση στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β. Οι φορείς του HBV που απαιτούν θεραπεία με Remicade θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργής λοίμωξης με HBV καθ' όλη τη θεραπεία και για αρκετούς μήνες μετά τον τερματισμό της θεραπείας. Δεν είναι διαθέσιμα επαρκή δεδομένα για τη θεραπεία των ασθενών που είναι φορείς του HBV με αντι-ική θεραπεία σε συνδυασμό με θεραπεία TNF-ανταγωνιστή για την πρόληψη επανενεργοποίησης του HBV. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν επανενεργοποίηση του HBV, το Remicade θα πρέπει να διακόπτεται και να εκκινείται αποτελεσματική αντι-ική θεραπεία με κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή.

Συμβάματα του ήπατος και των χοληφόρων

Πολύ σπάνιες περιπτώσεις ίκτερου και μη λοιμώδους ηπατίτιδας, ορισμένες με χαρακτηριστικά αυτοάνοσης ηπατίτιδας, έχουν παρατηρηθεί μετά από την κυκλοφορία του Remicade. Έχουν

εμφανισθεί μεμονωμένες περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας που είχαν ως αποτέλεσμα μεταμόσχευση ήπατος ή θάνατο. Ασθενείς με συμπτώματα ή σημεία ηπατικής δυσλειτουργίας θα πρέπει να αξιολογούνται για αποδείξεις ηπατικής βλάβης. Εάν αναπτυχθεί(ούν) ίκτερος και/ή ανύψωση της ALT ³ 5 φορές του ανώτατου φυσιολογικού ορίου, το Remicade θα πρέπει να τερματίζεται, και θα πρέπει να διενεργείται μία λεπτομερής έρευνα της διαταραχής.

Παράλληλη χορήγηση αναστολέα TNF-άλφα και anakinra

Σοβαρές λοιμώξεις και ουδετεροπενία έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες με παράλληλη χορήγηση anakinra και ενός άλλου παράγοντα που δεσμεύει τον TNF_α, το etanercept, χωρίς να υπάρξει επιπρόσθετο κλινικό όφελος σε σύγκριση με το etanercept μόνο του. Λόγω της φύσεως των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρήθηκαν με το συνδυασμό θεραπείας etanercept και anakinra, παρόμοιες τοξικότητες μπορεί επίσης να προκύψουν από το συνδυασμό του anakinra με άλλους παράγοντες που δεσμεύουν τον TNF_α. Επομένως, δεν συνιστάται ο συνδυασμός του Remicade με το anakinra.

Παράλληλη χορήγηση αναστολέα TNF-άλφα και αβατασέπτης

Σε κλινικές μελέτες παράλληλη χορήγηση TNF-ανταγωνιστών και αβατασέπτης έχει συσχετισθεί με έναν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων που περιλαμβάνουν σοβαρές λοιμώξεις συγκριτικά με τους TNF-ανταγωνιστές μόνους τους, χωρίς αυξημένο κλινικό πλεονέκτημα. Ο συνδυασμός Remicade και αβατασέπτης δεν συνιστάται.

Αλλαγή μεταξύ βιολογικών DMARD

Όταν αλλάζουν από ένα βιολογικό σε ένα άλλο, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία λοίμωξης.

Εμβολιασμοί

Δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με την ανταπόκριση στον εμβολιασμό με ζωντανά εμβόλια ή τη δευτερογενή μετάδοση λοίμωξης από ζωντανά εμβόλια σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αντί-TNF. Συνιστάται να μην χορηγούνται ζωντανά εμβόλια ταυτόχρονα.

Αυτοάνοση διαδικασία

Η σχετική ανεπάρκεια TNF_α, που προκαλεί η αγωγή αντι-TNF μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την έναρξη αυτοάνοσης διεργασίας. Εάν ένας ασθενής εμφανίσει συμπτώματα, που υποδηλώνουν σύνδρομο που μοιάζει με ερυθηματώδη λύκο μετά από αγωγή με Remicade και είναι θετικός για αντισώματα κατά του δίκλωνου DNA, δεν θα πρέπει να συνεχίζεται η αγωγή με Remicade (βλ. παράγραφο 4.8).

Νευρολογικά συμβλήματα

Η χρήση παραγόντων δέσμευσης του TNF, συμπεριλαμβανομένου του infliximab, έχει σχετισθεί με περιπτώσεις νέας εμφάνισης ή έξαρσης των κλινικών συμπτωμάτων και/ή ακτινολογική απόδειξη απομυελινωτικών διαταραχών του κεντρικού νευρικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένης της σκλήρυνσης κατά πλάκας και περιφερειακές απομυελινωτικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Guillain-Barré. Σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ή πρόσφατη εμφάνιση απομυελινωτικών διαταραχών, τα οφέλη και οι κίνδυνοι της αντι-TNF θεραπείας θα πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά πριν την έναρξη της θεραπείας με Remicade. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της χορήγησης Remicade εάν αναπτυχθούν οι παραπάνω διαταραχές.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Στα ελεγχόμενα τμήματα των κλινικών μελετών με παράγοντες δέσμευσης του TNF, παρατηρήθηκαν περισσότερες περιπτώσεις κακοηθειών συμπεριλαμβανομένου του λεμφώματος μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν ένα παράγοντα δέσμευσης του TNF σε σύγκριση με ασθενείς ελέγχου. Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών του Remicade σε όλες των εγκεκριμένες ενδείξεις η επίπτωση του λεμφώματος στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Remicade ήταν υψηλότερη απ' ότι αναμενόταν στο γενικό πληθυσμό, αλλά η εμφάνιση λεμφώματος ήταν σπάνια. Κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία, περιπτώσεις λευχαιμίας αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με έναν ανταγωνιστή του TNF. Υπάρχει ένα υπόβαθρο αυξημένου κινδύνου για λέμφωμα και λευχαιμία σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα με υφιστάμενη από μακρού χρόνου, υψηλής δραστηριότητας,

φλεγμονώδη νόσο, η οποία περιπλέκει την εκτίμηση του κινδύνου.

Σε μία διερευνητική κλινική μελέτη που αξιολόγησε τη χρήση του Remicade σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (COPD), αναφέρθηκαν περισσότερες κακοήθειες στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Remicade σε σύγκριση με τους ασθενείς ελέγχου. Όλοι οι ασθενείς είχαν ιστορικό βαρέως καπνίσματος. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή στη θεώρηση θεραπείας ασθενών με αυξημένο κίνδυνο για κακοήθεια λόγω βαρέως καπνίσματος.

Με την τρέχουσα γνώση, ένας κίνδυνος για την ανάπτυξη λεμφωμάτων σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με έναν παράγοντα δέσμωσης του TNF δεν μπορεί να αποκλεισθεί (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να δίνεται προσοχή στη θεώρηση θεραπείας δεσμευτικής του TNF για ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή όταν μελετάται συνεχής θεραπεία σε ασθενείς που εμφανίζουν μία κακοήθεια.

Θα πρέπει επίσης να δίδεται προσοχή σε ασθενείς με ψωρίαση και ιατρικό ιστορικό εκτεταμένης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας ή παρατεταμένης θεραπείας PUVA.

Κακοήθειες, ορισμένες θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί ανάμεσα σε παιδιά, εφήβους και νέους ενηλίκους (ηλικίας έως 22 ετών) που έλαβαν θεραπεία με παράγοντες δέσμωσης του TNF (έναρξη της θεραπείας σε ηλικία ≤ 18 ετών), συμπεριλαμβανομένου του Remicade κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία. Περίπου τα μισά από τα περιστατικά ήταν λεμφώματα. Τα άλλα περιστατικά αντιπροσώπευαν μία ποικιλία διαφορετικών κακοηθειών και συμπεριλάμβαναν σπάνιες κακοήθειες συνήθως σχετιζόμενες με ανοσοκαταστολή. Ο κίνδυνος ανάπτυξης κακοηθειών σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TNF-δεσμευτές δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Σπάνιες περιπτώσεις ηπατοσπληνικού λεμφώματος από T-κύτταρα (HSTCL), έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με παράγοντες δέσμωσης του TNF συμπεριλαμβανομένου του infliximab. Αυτός ο σπάνιος τύπος του λεμφώματος από T-κύτταρα έχει μία πολύ επιθετική πορεία νόσου και είναι συνήθως θανατηφόρος. Όλες οι περιπτώσεις υπό Remicade έχουν συμβεί σε ασθενείς με νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα και η πλειοψηφία αναφέρθηκε σε εφήβους ή νεαρούς ενήλικες άρρενες. Όλοι αυτοί οι ασθενείς είχαν λάβει θεραπεία με AZA ή 6-MP ταυτόχρονα με ή ακριβώς πριν το Remicade. Ο δυνητικός κίνδυνος με το συνδυασμό της AZA ή 6-MP και του Remicade θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά. Κίνδυνος για την ανάπτυξη ηπατοσπληνικού λεμφώματος από T-κύτταρα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Remicade δεν μπορεί να αποκλεισθεί (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Όλοι οι ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα οι οποίοι βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για δυσπλασία ή καρκίνωμα παχέος εντέρου (για παράδειγμα, ασθενείς με υφιστάμενη από μακρού χρόνου ελκώδη κολίτιδα ή πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα), ή οι οποίοι είχαν προηγούμενο ιστορικό δυσπλασίας ή καρκινώματος παχέος εντέρου θα πρέπει να εξετάζονται για δυσπλασία ανά τακτά διαστήματα πριν τη θεραπεία και καθ' όλη τη διάρκεια της αγωγής της νόσου τους. Αυτή η αξιολόγηση θα πρέπει να περιλαμβάνει κολονοσκόπηση και βιοψίες σύμφωνα με τις τοπικές οδηγίες. Με τα τρέχοντα στοιχεία δεν είναι γνωστό εάν η θεραπεία με infliximab επηρεάζει τον κίνδυνο για ανάπτυξη δυσπλασίας ή καρκινώματος παχέος εντέρου (βλ. παράγραφο 4.8).

Από τη στιγμή που η πιθανότητα αυξημένου κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου σε ασθενείς με νεοδιαγνωσμένη δυσπλασία οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με Remicade δεν έχει αποδειχθεί, ο κίνδυνος και τα οφέλη σε κάθε έναν από τους ασθενείς πρέπει να ανασκοπούνται προσεκτικά και θα πρέπει να εξετάζεται ο τερματισμός της θεραπείας.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Το Remicade θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπιας μορφής καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA κατηγορία I/II). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά, ενώ η χορήγηση Remicade δεν πρέπει να συνεχίζεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν νέα ή επιδεινούμενα συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.8).

Αιματολογικές αντιδράσεις

Υπήρξαν αναφορές πανκυτταροπενίας, λευκοπενίας, ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας σε ασθενείς

που έλαβαν δεσμευτές του TNF, συμπεριλαμβανομένου του Remicade. Όλους τους ασθενείς θα πρέπει να τους συμβουλεύουν να ζητούν άμεση ιατρική φροντίδα εάν αναπτύξουν σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν δυσκρασίες του αίματος (π.χ. επίμονο πυρετό, μώλωπες, αιμορραγία, ωχρότητα). Θα πρέπει να εξετάζεται ο τερματισμός της θεραπείας με Remicade σε ασθενείς με επιβεβαιωμένα σημαντικές αιματολογικές διαταραχές.

Άλλα

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία ασφάλειας της θεραπείας με Remicade σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χειρουργικές επεμβάσεις, συμπεριλαμβανομένης της αρθροπλαστικής. Εάν σχεδιάζεται χειρουργική επέμβαση, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο μεγάλος χρόνος ημίσειας ζωής του infliximab. Ο ασθενής που χρήζει εγχείρισης ενώ λαμβάνει Remicade θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για λοιμώξεις και θα πρέπει να λαμβάνονται τα κατάλληλα μέτρα.

Αποτυχία ανταπόκρισης στη θεραπεία για τη νόσο του Crohn μπορεί να υποδεικνύει την παρουσία ενός τοπικού ινωτικού στενώματος που μπορεί να απαιτεί χειρουργική θεραπεία. Διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι το infliximab δεν επιδεινώνει ή προκαλεί στενώματα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών)

Η επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω που έλαβαν αγωγή με Remicade ήταν μεγαλύτερη από ότι σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών. Ορισμένες από αυτές τις λοιμώξεις είχαν μοιραία κατάληξη. Θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σχετικώς με τον κίνδυνο λοιμώξεων όταν χορηγείται θεραπεία σε ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 4.8).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Λοιμώξεις

Σε κλινικές μελέτες, λοιμώξεις έχουν αναφερθεί σε υψηλότερο ποσοστό παιδιατρικών ασθενών από ότι σε ενήλικες ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.8).

Εμβολιασμοί

Συνιστάται οι παιδιατρικοί ασθενείς με νόσο του Crohn, εάν είναι δυνατόν, να έχουν επικαιροποιήσει όλους τους εμβολιασμούς, σύμφωνα με τις τρέχουσες οδηγίες εμβολιασμού, πριν από την έναρξη της θεραπείας με Remicade.

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές

Κακοήθειες, ορισμένες θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί ανάμεσα σε παιδιά, εφήβους και νέους ενήλικες (ηλικίας έως 22 ετών) που έλαβαν θεραπεία με παράγοντες δέσμωσης του TNF (έναρξη της θεραπείας σε ηλικία ≤ 18 ετών), συμπεριλαμβανομένου του Remicade κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία. Περίπου τα μισά από τα περιστατικά ήταν λεμφώματα. Τα άλλα περιστατικά αντιπροσώπευαν μία ποικιλία διαφορετικών κακοηθειών και συμπεριλάμβαναν σπάνιες κακοήθειες συνήθως σχετιζόμενες με ανοσοκαταστολή. Ο κίνδυνος ανάπτυξης κακοηθειών σε παιδιά και εφήβους που έλαβαν θεραπεία με TNF-δεσμευτές δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Σπάνιες περιπτώσεις ηπατοσπληνικού λεμφώματος από T-κύτταρα έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με παράγοντες δέσμωσης του TNF, συμπεριλαμβανομένου του infliximab. Αυτός ο σπάνιος τύπος του λεμφώματος από T-κύτταρα έχει μία πολύ επιθετική πορεία νόσου και είναι συνήθως θανατηφόρος. Όλες οι περιπτώσεις υπό Remicade έχουν συμβεί σε ασθενείς με νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα και η πλειοψηφία αναφέρθηκε σε έφηβους ή νεαρούς ενήλικες άρρενες. Όλοι αυτοί οι ασθενείς είχαν λάβει θεραπεία με AZA ή 6-MP ταυτόχρονα με ή ακριβώς πριν το Remicade. Ο δυνητικός κίνδυνος με τον συνδυασμό της AZA ή της 6-MP και του Remicade θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά. Κίνδυνος για την ανάπτυξη ηπατοσπληνικού λεμφώματος από T-κύτταρα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Remicade δεν μπορεί να αποκλειστεί (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπίδρασης.

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα και νόσο του Crohn, υπάρχουν ενδείξεις ότι η σύγχρονη χρήση μεθοτρεξάτης και άλλων ανοσοτροποποιητικών μειώνει το σχηματισμό αντισωμάτων κατά του infliximab και αυξάνει τις συγκεντρώσεις πλάσματος του infliximab. Βέβαια τα αποτελέσματα είναι αβέβαια λόγω των περιορισμών των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν για αναλύσεις ορού του infliximab και αντισωμάτων κατά του infliximab.

Τα κορτικοστεροειδή δεν φαίνεται να επηρεάζουν τη φαρμακοκινητική του infliximab σε κλινικά σχετικό βαθμό.

Ο συνδυασμός του Remicade με anakinra ή αβατασέπτη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

Συνιστάται τα ζωντανά εμβόλια να μην χορηγούνται παράλληλα με το Remicade (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν επαρκή αντισύλληψη για την αποφυγή εγκυμοσύνης και να συνεχίζουν τη χρήση της για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την τελευταία αγωγή με Remicade.

Κύηση

Ο μέτριος αριθμός (περίπου 450) των κύσεων που έχουν συλλεχθεί ή πρόκειται να συλλεχθούν και οι οποίες εκτέθηκαν σε infliximab με γνωστά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένου ενός περιορισμένου αριθμού (περίπου 230) που εκτέθηκε κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου κύησης, δεν δείχνει μη αναμενόμενες δράσεις στο αποτέλεσμα της εγκυμοσύνης. Λόγω της αναστολής του TNF $_{\alpha}$, το infliximab χορηγούμενο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα μπορούσε να επηρεάσει τις φυσιολογικές άνοσες ανταποκρίσεις στο νεογέννητο. Σε μία μελέτη τοξικότητας στην ανάπτυξη, που έγιναν σε ποντικούς με τη χρήση ενός ανάλογου αντισώματος το οποίο αναστέλλει επιλεκτικά τη λειτουργική δράση του TNF $_{\alpha}$ του ποντικού δεν υπήρχε ένδειξη, μητρικής τοξικότητας, εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης (βλ. παράγραφο 5.3).

Η διαθέσιμη κλινική εμπειρία είναι πολύ περιορισμένη για να αποκλείσει κάποιον κίνδυνο, και συνεπώς η χορήγηση του infliximab δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Το infliximab διαπερνά τον πλακούντα και έχει ανιχνευθεί στον ορό βρεφών έως και 6 μήνες μετά τη γέννησή τους από μητέρες που λάμβαναν αγωγή με infliximab κατά τη διάρκεια της κύησης. Κατά συνέπεια, αυτά τα βρέφη ενδέχεται να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για λοίμωξη. Δεν συνιστάται η χορήγηση ζωντανών εμβολίων σε βρέφη που έχουν εκτεθεί σε infliximab εντός της μήτρας, για ένα χρονικό διάστημα 6 μηνών μετά τη χορήγηση της τελευταίας έγχυσης infliximab στη μητέρα κατά τη διάρκεια της κύησης (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5).

Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν το infliximab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα ή απορροφάται συστηματικά μετά τη λήψη. Επειδή ανθρώπινες ανοσοσφαιρίνες απεκκρίνονται στο γάλα, οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν για τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη αγωγή με Remicade.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν επαρκή προκλινικά δεδομένα για την εξαγωγή συμπερασμάτων για τις επιδράσεις του infliximab στη γονιμότητα και στη γενική αναπαραγωγική λειτουργία (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Remicade μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Μπορεί να εμφανισθεί ζάλη μετά από τη χορήγηση του Remicade (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος ήταν η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του φαρμάκου (ADR) που αναφέρθηκε σε κλινικές δοκιμές, εμφανιζόμενη στο 25,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με infliximab, σε σύγκριση με το 16,5% των ασθενών της ομάδας ελέγχου. Οι πιο σοβαρές ADR που σχετίζονται με τη χρήση TNF-δεσμευτών και οι οποίες έχουν αναφερθεί για το Remicade, περιλαμβάνουν επανενεργοποίηση του HBV, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF), σοβαρές λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένων σηψαιμίας, ευκαιριακών λοιμώξεων και φυματίωσης), ορονοσία (όψιμες αντιδράσεις υπερευαισθησίας), αιματολογικές αντιδράσεις, συστηματικός ερυθματώδης λύκος/σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο, απομυελινωτικές διαταραχές, συμβάματα του ήπατος και των χοληφόρων, λέμφωμα, ηπατοσπληνικό λέμφωμα από T-κύτταρα (HSTCL), εντερικό ή περιπρωκτικό απόστημα (στη νόσο του Crohn) και σοβαρές αντιδράσεις έγχυσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Ο Πίνακας 1 παρουσιάζει τις ADR που βασίζονται στην εμπειρία από τις κλινικές μελέτες καθώς και τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ορισμένες με μοιραία κατάληξη, που αναφέρθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Για κάθε κατηγορία οργάνου συστήματος οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται σύμφωνα με τη συχνότητα σε: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορεί να εκτιμηθεί από τα διαθέσιμα στοιχεία). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1
Ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές: Ιογενής λοίμωξη (π.χ. γρίπη, λοίμωξη από τον ιό του έρπητα). Συχνές: Βακτηριακές λοιμώξεις (π.χ. σηψαιμία, κυτταρίτιδα, απόστημα). Όχι συχνές: Φυματίωση, μυκητιασικές λοιμώξεις (π.χ. καντιντίαση). Σπάνιες: Μηνιγγίτιδα, ευκαιριακές λοιμώξεις (όπως διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις [πνευμονοκύτωση, ιστοπλάσωση, ασπεργίλλωση, κοκκιδιοειδομυκητίαση, κρυπτοκόκκωση, βλαστομυκητίαση], βακτηριακές λοιμώξεις [άτυπα μυκοβακτηρίδια, λιστερίωση, σαλμονέλλωση] και ιογενείς λοιμώξεις [κυτταρομεγαλοϊός]), παρασιτικές λοιμώξεις, επανενεργοποίηση ηπατίτιδας B.
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Σπάνιες: Λέμφωμα, μη-Hodgkin λέμφωμα, νόσος του Hodgkin, λευχαιμία. Μη γνωστές: Ηπατοσπληνικό λέμφωμα από T-κύτταρα (πρωτίστως σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα).
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές: Ουδετεροπενία, λευκοπενία, αναιμία, λεμφαδενοπάθεια. Όχι συχνές: Θρομβοπενία, λεμφοπενία, λεμφοκυττάρωση. Σπάνιες: Ακοκκιοκυτταραιμία, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα, πανκυτταροπενία, αιμολυτική αναιμία, ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	<p>Συχνές: Αλλεργικό σύμπτωμα του αναπνευστικού.</p> <p>Όχι συχνές: Αναφυλακτική αντίδραση, σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο, ορονοσία ή αντίδραση προσομοιάζουσα με ορονοσία.</p> <p>Σπάνιες: Αναφυλακτική καταπληξία, αγγειίτιδα, αντίδραση τύπου σαρκοειδωσης.</p>
Ψυχιατρικές διαταραχές	<p>Συχνές: Κατάθλιψη, αϋπνία.</p> <p>Όχι συχνές: Αμνησία, διέγερση, σύγχυση, υπνηλία, νευρική κατάσταση.</p> <p>Σπάνιες: Απάθεια.</p>
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<p>Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία.</p> <p>Συχνές: Ίλιγγος, ζάλη, υπαισθησία, παραισθησία.</p> <p>Όχι συχνές: Σπασμός, νευροπάθεια.</p> <p>Σπάνιες: Εγκάρσια μυελίτιδα, απομυελινωτικές διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος (νόσος ομοιάζουσα με κατά πλάκας σκλήρυνση και οπτική νευρίτιδα), περιφερικές απομυελινωτικές διαταραχές (όπως σύνδρομο Guillain-Barré, χρόνια φλεγμονώδης απομυελινωτική πολυνευροπάθεια και πολυεστιακή κινητική νευροπάθεια).</p>
Οφθαλμικές διαταραχές	<p>Συχνές: Επιπεφυκίτιδα.</p> <p>Όχι συχνές: Κερατίτιδα, περικογχικό οίδημα, κριθή.</p> <p>Σπάνιες: Ενδοφθαλμίτιδα.</p> <p>Μη γνωστές: Παροδική απώλεια όρασης που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια ή εντός δύο ωρών από την έγχυση.</p>
Καρδιακές διαταραχές	<p>Συχνές: Ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών.</p> <p>Όχι συχνές: Καρδιακή ανεπάρκεια (νέα ή επιδεινωθείσα), αρρυθμία, συγκοπή, βραδυκαρδία.</p> <p>Σπάνιες: Κυάνωση, περικαρδιακή συλλογή.</p> <p>Μη γνωστές: Ισχαιμία του μυοκαρδίου/έμφραγμα του μυοκαρδίου που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια ή εντός δύο ωρών από την έγχυση.</p>
Αγγειακές διαταραχές	<p>Συχνές: Υπόταση, υπέρταση, εκχύμωση, έξαψη, αιφνίδιο ερύθημα.</p> <p>Όχι συχνές: Περιφερική ισχαιμία, θρομβοφλεβίτιδα, αιμάτωμα.</p> <p>Σπάνιες: Κυκλοφορική ανεπάρκεια, πετέχεια, αγγειόσπασμος.</p>
Διαταραχές του αναπνευστικού, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	<p>Πολύ συχνές: Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, παραρρινοκολπίτιδα.</p> <p>Συχνές: Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. βρογχίτιδα, πνευμονία), δύσπνοια, επίσταξη.</p> <p>Όχι συχνές: Πνευμονικό οίδημα, βρογχόσπασμος, πλευρίτιδα, υπεζωκοτική συλλογή.</p> <p>Σπάνιες: Διάμεση πνευμονοπάθεια (συμπεριλαμβανομένης ταχέως εξελισσόμενης νόσου, πνευμονικής ίνωσης και πνευμονίτιδας).</p>

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	<p>Πολύ συχνές: Κοιλιακό άλγος, ναυτία.</p> <p>Συχνές: Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, διάρροια, δυσπεψία, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, δυσκοιλιότητα.</p> <p>Όχι συχνές: Διάτρηση του εντέρου, στένωση του εντέρου, εκκολπωματίτιδα, παγκρεατίτιδα, χειλίτιδα.</p>
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	<p>Συχνές: Ηπατική λειτουργία μη φυσιολογική, τρανσαμινάσες αυξημένες.</p> <p>Όχι συχνές: Ηπατίτιδα, ηπατοκυτταρική βλάβη, χολοκυστίτιδα.</p> <p>Σπάνιες: Αυτοάνοση ηπατίτιδα, ίκτερος.</p> <p>Μη γνωστές: Ηπατική ανεπάρκεια.</p>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<p>Συχνές: Νέα ή επιδεινωθείσα ψωρίαση συμπεριλαμβανομένης φλυκταινώδους ψωρίασης (πρωτίστως παλάμες και πέλματα), κνίδωση, εξάνθημα, κνησμός, υπεριδρωσία, ξηρό δέρμα, μυκητιασική δερματίτιδα, έκζεμα, αλωπεκία.</p> <p>Όχι συχνές: Πομφολυγώδες εξάνθημα, ονχομυκητίαση, σηγγματόρροια, ροδόχρους ακμή, θήλωμα του δέρματος, υπερκεράτωση, μη φυσιολογική δερματική μελάγχρωση.</p> <p>Σπάνιες: Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα, δοθιήνωση.</p>
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	<p>Συχνές: Αρθραλγία, μυαλγία, οσφυαλγία.</p>
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	<p>Συχνές: Ουρολοίμωξη.</p> <p>Όχι συχνές: Πυελονεφρίτιδα.</p>
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	<p>Όχι συχνές: Κολπίτιδα.</p>
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<p>Πολύ συχνές: Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση, άλγος.</p> <p>Συχνές: Θωρακικό άλγος, κόπωση, πυρετός, αντίδραση στο σημείο της ένεσης, ρίγη, οίδημα.</p> <p>Όχι συχνές: Καθυστερημένη επούλωση.</p> <p>Σπάνιες: Κοκκιωματώδης βλάβη.</p>
Παρακλινικές εξετάσεις	<p>Όχι συχνές: Αυτοαντίσωμα θετικό.</p> <p>Σπάνιες: Παράγοντας συμπληρώματος μη φυσιολογικός.</p>

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση: Αντίδραση σχετιζόμενη με τη έγχυση σε κλινικές μελέτες προσδιορίστηκε σαν οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια εμφανιζόμενη κατά τη διάρκεια της έγχυσης ή εντός 1 ώρας μετά την έγχυση. Σε κλινικές μελέτες φάσης 3, 18% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με infliximab συγκρινόμενοι με 5% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με εικονικό φάρμακο εμφάνισαν κάποια αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση. Συνολικά, μεγαλύτερη αναλογία ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με infliximab εμφάνισαν κάποια αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν infliximab ταυτόχρονα με ανοσοτροποποιητικά. Περίπου 3% των ασθενών διέκοψαν την αγωγή εξαιτίας αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση και όλοι οι ασθενείς ανέκαμψαν με ή χωρίς ιατρική αγωγή. Από τους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με infliximab και οι οποίοι εμφάνισαν κάποια αντίδραση έγχυσης κατά την περίοδο επαγωγής, μέχρι και την εβδομάδα 6,

27% εμφάνισαν κάποια αντίδραση έγχυσης κατά την περίοδο συντήρησης, από την εβδομάδα 7 μέχρι και την εβδομάδα 54. Από τους ασθενείς οι οποίοι δεν εμφάνισαν κάποια αντίδραση έγχυσης κατά την περίοδο επαγωγής, 9% εμφάνισαν κάποια αντίδραση έγχυσης κατά την περίοδο συντήρησης.

Σε μία κλινική μελέτη ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ASPIRE), οι εγχύσεις επρόκειτο να χορηγηθούν σε ένα χρονικό διάστημα 2 ωρών για τις πρώτες 3 εγχύσεις. Η διάρκεια των μεταγενέστερων εγχύσεων θα μπορούσε να συντομευθεί σε όχι λιγότερο από 40 λεπτά σε ασθενείς που δεν εμφάνισαν σοβαρές αντιδράσεις έγχυσης. Σε αυτήν τη δοκιμή, εξήντα έξι τοις εκατό των ασθενών (686 από τους 1.040) έλαβε τουλάχιστον μία βραχεία έγχυση των 90 λεπτών ή λιγότερο και 44% των ασθενών (454 από τους 1.040) έλαβε τουλάχιστον μία βραχεία έγχυση των 60 λεπτών ή λιγότερο. Από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με infliximab οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μία βραχεία έγχυση, αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση συνέβησαν στο 15% των ασθενών και σοβαρές αντιδράσεις έγχυσης συνέβησαν στο 0,4% των ασθενών.

Σε μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με τη νόσο του Crohn (SONIC), αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση συνέβησαν στο 16,6% (27/163) των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία infliximab, στο 5% (9/179) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με infliximab σε συνδυασμό με AZA και στο 5,6% (9/161) των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία AZA. Μία σοβαρή αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (<1%) εμφανίστηκε σε έναν ασθενή σε μονοθεραπεία infliximab.

Κατά τη διάρκεια της κυκλοφορίας του προϊόντος, περιπτώσεις ομοιάζουσες με αναφυλακτικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένων του λαρυγγικού/φαρυγγικού οιδήματος και σοβαρού βρογχόσπασμου, και παροξυσμού έχουν συσχετισθεί με τη χορήγηση του Remicade. Έχουν επίσης αναφερθεί εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις παροδικής απώλειας της όρασης και ισχαιμίας/εμφράγματος του μυοκαρδίου που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια ή εντός 2 ωρών από την έγχυση με Remicade (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιδράσεις έγχυσης ύστερα από επαναχορήγηση του Remicade: Μία κλινική μελέτη σε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή ψωρίαση σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της μακροχρόνιας θεραπείας συντήρησης έναντι της επαναθεραπείας με ένα σχήμα εφόδου του Remicade (μέγιστο τεσσάρων εγχύσεων στις 0, 2, 6 και 14 εβδομάδες) ύστερα από έξαρση της νόσου. Οι ασθενείς δεν έλαβαν καμία ταυτόχρονη θεραπεία ανοσοκαταστολής. Στο σκέλος επαναθεραπείας, το 4% (8/219) των ασθενών εμφάνισε μία σοβαρή αντίδραση έγχυσης έναντι του < 1% (1/222) στη θεραπεία συντήρησης. Η πλειοψηφία των σοβαρών αντιδράσεων έγχυσης εμφανίστηκε κατά τη διάρκεια της δεύτερης έγχυσης την Εβδομάδα 2. Το διάστημα ανάμεσα στην τελευταία δόση συντήρησης και στην πρώτη δόση επανεφόδου κυμαίνεται από 35-231 ημέρες. Τα συμπτώματα περιελάμβαναν, αλλά δεν περιορίστηκαν σε, δύσπνοια, κνίδωση, οίδημα προσώπου και υπόταση. Σε όλες τις περιπτώσεις, η θεραπεία με Remicade τερματίστηκε και/ή καθιερώθηκε νέα θεραπεία με πλήρη εξάλειψη των σημείων και συμπτωμάτων.

Όψιμη υπερευαισθησία: Σε κλινικές μελέτες, όψιμες αντιδράσεις υπερευαισθησίας ήταν όχι συχνές και εμφανίστηκαν μετά από διαστήματα χωρίς αγωγή με Remicade μικρότερα του 1 έτους. Στις μελέτες ψωρίασης, οι αντιδράσεις όψιμης υπερευαισθησίας συνέβησαν νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Τα σημεία και τα συμπτώματα περιελάμβαναν μυαλγία και/ή αρθραλγία με πυρετό και/ή εξάνθημα, με ορισμένους ασθενείς να εμφανίζουν κνησμό, οίδημα του προσώπου, της άκρας χειρός ή των χειλέων, δυσφαγία, κνίδωση, πονόλαιμο και κεφαλαλγία.

Υπάρχουν μη επαρκή στοιχεία για την επίπτωση των όψιμων αντιδράσεων υπερευαισθησίας μετά από διαστήματα χωρίς αγωγή με Remicade μεγαλύτερα του 1 έτους αλλά περιορισμένα στοιχεία από κλινικές μελέτες δείχνουν έναν αυξημένο κίνδυνο για όψιμη υπερευαισθησία με αυξανόμενο διάστημα χωρίς αγωγή με Remicade (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε μία κλινική μελέτη διάρκειας 1 έτους με επαναλαμβανόμενες εγχύσεις σε ασθενείς με νόσο του Crohn (ACCENT I μελέτη), η συχνότητα των αντιδράσεων ομοιάζουσες με νόσο του ορού ήταν 2,4%.

Ανοσογονικότητα: Οι ασθενείς που ανέπτυξαν αντισώματα στο infliximab είχαν περισσότερες

πιθανότητες (περίπου 2-3 φορές) να εμφανίσουν αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση. Η παράλληλη χρήση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων φαίνεται να μειώνει τη συχνότητα των αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση.

Σε κλινικές μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν εφάπαξ και πολλαπλές δόσεις infliximab με εύρος 1 έως 20 mg/kg, ανιχνεύθηκαν αντισώματα στο infliximab στο 14% των ασθενών με κάποια ανοσοκατασταλτική θεραπεία, και στο 24% των ασθενών χωρίς ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν τα συνιστώμενα σχήματα επαναλαμβανόμενης δόσης με μεθοτρεξάτη, το 8% των ασθενών ανέπτυξαν αντισώματα στο infliximab. Σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα οι οποίοι έλαβαν 5 mg/kg με και χωρίς μεθοτρεξάτη, εμφανίστηκαν αντισώματα σε συνολικά 15% των ασθενών (εμφανίστηκαν αντισώματα στο 4% των ασθενών που έλαβαν μεθοτρεξάτη και στο 26% των ασθενών που δεν έλαβαν μεθοτρεξάτη στην αρχική θεραπεία). Στους ασθενείς με νόσο του Crohn που έλαβαν θεραπεία συντήρησης, αντισώματα στο infliximab αναπτύχθηκαν συνολικά στο 3,3% των ασθενών που έλαβαν ανοσοκατασταλτικά και στο 13,3% των ασθενών που δεν έλαβαν ανοσοκατασταλτικά. Η συχνότητα του αντισώματος ήταν 2-3 φορές υψηλότερη για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία επεισοδιακά. Λόγω μεθοδολογικών περιορισμών, ένα αρνητικό αποτέλεσμα της ανάλυσης δεν αποκλείει την παρουσία αντισωμάτων στο infliximab. Μερικοί ασθενείς που ανέπτυξαν υψηλούς τίτλους αντισωμάτων στο infliximab έδειξαν μειωμένη αποτελεσματικότητα. Στην ψωρίαση ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με infliximab ως σχήμα συντήρησης σε απουσία συγχωρήγησης ανοσοτροποποιητών, περίπου το 28% ανέπτυξε αντισώματα στο infliximab (βλ. παράγραφο 4.4: «Αντιδράσεις κατά την έγχυση και υπερευαισθησία»).

Λοιμώξεις: Φυματίωση, βακτηριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της σήψης και της πνευμονίας, διηθητικές μυκητιασικές, ιογενείς και άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λάμβαναν Remicade. Κάποιες από αυτές τις λοιμώξεις ήταν θανατηφόρες, οι πιο συχνά αναφερόμενες ευκαιριακές λοιμώξεις με δείκτη θνησιμότητας > 5% περιλαμβάνουν πνευμονοκύστωση, καντιντίαση, λιστερίωση και ασπεργίλλωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε κλινικές μελέτες 36% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με infliximab έλαβαν θεραπεία για λοιμώξεις σε σύγκριση με 25% των ασθενών που έλαβαν αγωγή με εικονικό φάρμακο.

Σε κλινικές μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας, η επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας ήταν υψηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με infliximab συν μεθοτρεξάτη συγκριτικά με μεθοτρεξάτη μόνο ειδικά σε δόσεις των 6 mg/kg ή μεγαλύτερες (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε αυθόρμητες αναφορές μετά από την κυκλοφορία, το πιο κοινό ανεπιθύμητο σύμπτωμα είναι οι λοιμώξεις. Κάποιες από τις περιπτώσεις κατέληξαν σε θάνατο. Σχεδόν το 50% των αναφερθέντων θανάτων έχει συσχετιστεί με λοίμωξη. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις φυματίωσης, μερικές φορές που ήταν θανατηφόρες, συμπεριλαμβανομένης της κεχροειδούς φυματίωσης και της φυματίωσης με εξωπνευμονική εντόπιση (βλ. παράγραφο 4.4).

Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές: Σε κλινικές μελέτες με infliximab στις οποίες έλαβαν θεραπεία 5.780 ασθενείς, που αντιπροσώπευαν 5.494 ασθενείς-έτη, εντοπίστηκαν 5 περιπτώσεις λεμφωμάτων και 26 μη λεμφωματικές κακοήθειες σε σύγκριση με απουσία λεμφωμάτων και 1 μη λεμφωματική κακοήθεια σε 1.600 ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο που αντιπροσώπευαν 941 ασθενείς-έτη.

Σε μακροχρόνια παρακολούθηση της ασφάλειας των κλινικών μελετών με infliximab για μέχρι 5 χρόνια, που αντιπροσώπευαν 6.234 ασθενείς-έτη (3.210 ασθενείς), αναφέρθηκαν 5 περιπτώσεις λεμφώματος και 38 περιπτώσεις μη λεμφωματικών κακοηθειών.

Περιπτώσεις κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένου λεμφώματος, έχουν επίσης αναφερθεί μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε μία διερευνητική κλινική μελέτη που αφορούσε ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή COPD οι οποίοι ήταν είτε νυν καπνιστές είτε πρώην καπνιστές, 157 ενήλικες ασθενείς έλαβαν θεραπεία με Remicade σε δόσεις παρόμοιες με αυτές που χρησιμοποιούνται στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και στη νόσο του

Crohn. Εννέα από αυτούς τους ασθενείς ανέπτυξαν κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένου 1 λεμφώματος. Η διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 0,8 έτη (επίπτωση 5,7% [95% CI 2,65% - 10,6%]). Αναφέρθηκε μία κακοήθεια ανάμεσα στους 77 ασθενείς ελέγχου (διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 0,8 έτη, επίπτωση 1,3% [95% CI 0,03% - 7,0%]). Η πλειοψηφία των κακοηθειών αναπτύχθηκε στους πνεύμονες ή την κεφαλή και τον τράχηλο.

Επιπλέον, σπάνιες περιπτώσεις ηπατοσπληνικού λεμφώματος από T-κύτταρα έχουν αναφερθεί μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα που έλαβαν θεραπεία με Remicade, η πλειοψηφία των οποίων ήταν έφηβοι ή νεαροί ενήλικες άρρηνες (βλ. παράγραφο 4.4).

Καρδιακή ανεπάρκεια: Σε μελέτη φάσης II που είχε ως σκοπό την αξιολόγηση του Remicade στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF), παρατηρήθηκε μεγαλύτερο ποσοστό θνησιμότητας λόγω επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με Remicade, ιδιαίτερα σε όσους λάμβαναν τη μεγαλύτερη δόση των 10 mg/kg (δηλ. διπλάσια από την μέγιστη εγκεκριμένη δόση). Σε αυτήν την μελέτη 150 ασθενείς με CHF NYHA κατηγορία III-IV (κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας $\leq 35\%$) έλαβαν θεραπεία 3 εγχύσεων με Remicade των 5 mg/kg, 10 mg/kg, ή εικονικού φαρμάκου για 6 εβδομάδες). Στις 38 εβδομάδες, οι 9 από τους 101 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Remicade (2 των 5 mg/kg και 7 των 10 mg/kg) κατέληξαν, σε σύγκριση με έναν θάνατο σε 49 ασθενείς που λάμβαναν το εικονικό φάρμακο.

Υπήρξαν αναφορές μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου για επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, με και χωρίς προσδιορισίμους προδιαθεσικούς παράγοντες σε ασθενείς που λάμβαναν Remicade. Υπήρξαν επίσης σπάνιες αναφορές μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου για νεοεμφανιζόμενη καρδιακή ανεπάρκεια, συμπεριλαμβανομένης καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς χωρίς γνωστή προϋπάρχουσα καρδιοαγγειακή νόσο. Μερικοί από αυτούς τους ασθενείς ήταν κάτω των 50 ετών.

Συμβάματα του ήπατος και των χοληφόρων: Σε κλινικές μελέτες, ήπιες ή μέτριες ανυψώσεις των ALT και AST παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που λάμβαναν Remicade χωρίς εξέλιξη σε σοβαρή ηπατική βλάβη. Παρατηρήθηκαν ανυψώσεις της ALT $\geq 5 \times$ Ανώτατο Φυσιολογικό Όριο (ULN) (βλ. Πίνακα 2). Ανυψώσεις των αμινοτρανσφερασών παρατηρήθηκαν (της ALT πιο συχνά απ' ό,τι της AST) σε μεγαλύτερη αναλογία στους ασθενείς που λάμβαναν Remicade απ' ό,τι στην ομάδα ελέγχου, τόσο όταν το Remicade δόθηκε ως μονοθεραπεία όσο και όταν χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με άλλους ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. Οι περισσότερες ανωμαλίες στις αμινοτρανσφεράσες ήταν παροδικές, ωστόσο, ένας μικρός αριθμός ασθενών εμφάνισε πιο παρατεταμένες ανυψώσεις. Γενικώς, ασθενείς που ανέπτυξαν ανυψώσεις των ALT και AST ήταν ασυμπτωματικοί, και οι ανωμαλίες μειώθηκαν ή λύθηκαν είτε με συνέχιση ή τερματισμό του Remicade, είτε με τροποποίηση της συγχωρηγούμενης θεραπείας. Κατά την παρακολούθηση μετά από την κυκλοφορία, πολύ σπάνιες περιπτώσεις ίκτερου και ηπατίτιδας, ορισμένες με χαρακτηριστικά αυτοάνοσης ηπατίτιδας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λάμβαναν Remicade (βλ. παράγραφο 4.4).

Πίνακας 2: Αναλογία ασθενών με αυξημένη δραστηριότητα της ALT σε κλινικές μελέτες

Ένδειξη	Αριθμός ασθενών ³		Διάμεση παρακολούθηση (εβδομάδες) ⁴		$\geq 3 \times$ ULN		$\geq 5 \times$ ULN	
	εικονικό φάρμακο	infliximab	εικονικό φάρμακο	infliximab	εικονικό φάρμακο	infliximab	εικονικό φάρμακο	infliximab
Ρευματοειδής αρθρίτιδα ¹	375	1.087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Νόσος του Crohn ²	324	1034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Παιδιατρική ή νόσος του Crohn	Δ/Ε	139	Δ/Ε	53,0	Δ/Ε	4,4%	Δ/Ε	1,5%
Ελκώδης κολίτιδα	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Ψωριασική αρθρίτιδα	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Ψωρίαση κατά πλάκας	281	1.175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

¹ Οι ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο έλαβαν μεθοτρεξάτη ενώ οι ασθενείς υπό infliximab έλαβαν και infliximab και μεθοτρεξάτη.

² Οι ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο στις 2 μελέτες Φάσης III στη νόσο του Crohn, ACCENT I και ACCENT II, έλαβαν μία αρχική δόση των 5 mg/kg infliximab στην αρχή της μελέτης και ήταν υπό εικονικό φάρμακο στη φάση συντήρησης. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα συντήρησης με εικονικό φάρμακο και αργότερα πέρασαν σε infliximab έχουν συμπεριληφθεί στην ομάδα infliximab στην ανάλυση της ALT. Στη δοκιμή Φάσης IIIb στη νόσο του Crohn, SONIC, οι ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο έλαβαν 2,5 mg/kg/ημέρα AZA ως ενεργό έλεγχο, επιπροσθέτως των εικονικών εγχύσεων infliximab.

³ Αριθμός των ασθενών που αξιολογήθηκαν για ALT.

⁴ Η διάμεση παρακολούθηση βασίζεται στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία.

Αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA)/Αντισώματα έναντι διπλής έλικας DNA (dsDNA): Οι μισοί περίπου ασθενείς που έλαβαν θεραπεία infliximab σε κλινικές μελέτες, και είχαν αρνητική μέτρηση ANA στην αρχή της μελέτης, παρουσίασαν θετική μέτρηση ANA κατά τη διάρκεια της μελέτης σε σύγκριση με το ένα πέμπτο περίπου των ασθενών που έλαβαν θεραπεία εικονικού φαρμάκου. Τα αντισώματα anti-dsDNA ανιχνεύτηκαν νεωστί σε περίπου 17% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία infliximab σε σύγκριση με 0% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία εικονικού φαρμάκου. Κατά την τελευταία αξιολόγηση, 57% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία infliximab εξακολουθούσαν να είναι θετικοί στα αντισώματα anti-dsDNA. Παρόλα αυτά, οι αναφορές λύκου και παρόμοιων συνδρόμων παραμένουν μη συχνές (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ασθενείς με νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα:

Το Remicade μελετήθηκε σε μία κλινική μελέτη σε 120 ασθενείς (εύρος ηλικίας: 4-17 έτη) με ενεργή νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα παρά τη μεθοτρεξάτη. Οι ασθενείς έλαβαν 3 ή 6 mg/kg infliximab ως ένα σχήμα εφόδου 3 δόσεων (εβδομάδες 0, 2, 6 ή εβδομάδες 14, 16, 20 αντιστοίχως) ακολουθούμενο από θεραπεία συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη.

Αντιδράσεις έγχυσης

Αντιδράσεις έγχυσης συνέβησαν στο 35 % των ασθενών με νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν 3 mg/kg συγκριτικά με το 17,5% των ασθενών που έλαβαν 6 mg/kg. Στην ομάδα των 3 mg/kg Remicade, 4 από τους 60 ασθενείς είχαν μία σοβαρή αντίδραση έγχυσης και 3 ασθενείς ανέφεραν μία πιθανή αναφυλακτική αντίδραση (2 από τις οποίες ήταν ανάμεσα στις σοβαρές αντιδράσεις έγχυσης). Στην ομάδα των 6 mg/kg, 2 από τους 57 ασθενείς είχαν μία σοβαρή αντίδραση έγχυσης, ένας από τους οποίους είχε μία πιθανή αναφυλακτική αντίδραση (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανοσογονικότητα

Αντισώματα στο infliximab αναπτύχθηκαν στο 38 % των ασθενών που έλαβαν 3 mg/kg συγκριτικά με το 12% των ασθενών που έλαβαν 6 mg/kg. Οι τίτλοι αντισωμάτων ήταν σημαντικά υψηλότεροι για την ομάδα των 3 mg/kg συγκριτικά με την ομάδα των 6 mg/kg.

Λοιμώξεις

Λοιμώξεις συνέβησαν στο 68% (41/60) των παιδιών που έλαβαν 3 mg/kg για 52 εβδομάδες, στο 65% (37/57) των παιδιών που έλαβαν infliximab 6 mg/kg για 38 εβδομάδες και στο 47% (28/60) των παιδιών που έλαβαν εικονικό φάρμακο για 14 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικοί ασθενείς με νόσο του Crohn:

Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν πιο συχνά σε παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο του

Crohn στη μελέτη REACH (βλ. παράγραφο 5.1) παρά σε ενήλικες ασθενείς με νόσο του Crohn: αναιμία (10,7%), αίμα στα κόπρανα (9,7%), λευκοπενία (8,7%), έξαψη (8,7%), ιογενής λοίμωξη (7,8%), ουδετεροπενία (6,8%), κάταγμα οστού (6,8%), βακτηριδιακή λοίμωξη (5,8%) και αλλεργική αντίδραση του αναπνευστικού συστήματος (5,8%). Άλλες ειδικές εκτιμήσεις συζητούνται παρακάτω.

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Στη REACH, το 17,5% των τυχαιοποιημένων ασθενών αντιμετώπισε 1 ή περισσότερες αντιδράσεις έγχυσης. Δεν υπήρξαν σοβαρές αντιδράσεις έγχυσης και 2 άτομα στη REACH είχαν μη σοβαρές αναφυλακτικές αντιδράσεις.

Ανοσογονικότητα

Αντισώματα στο infliximab ανιχνεύθηκαν σε 3 (2,9%) παιδιατρικούς ασθενείς.

Λοιμώξεις

Στη μελέτη REACH, αναφέρθηκαν λοιμώξεις στο 56,3% των τυχαιοποιημένων ατόμων που έλαβαν θεραπεία με infliximab. Λοιμώξεις αναφέρθηκαν πιο συχνά για άτομα τα οποία έλαβαν εγχύσεις κάθε 8 εβδομάδες σε αντιδιαστολή με εγχύσεις κάθε 12 εβδομάδες (73,6% και 38,0%, αντιστοίχως), ενώ αναφέρθηκαν σοβαρές λοιμώξεις για 3 άτομα στην ομάδα συντήρησης της θεραπείας κάθε 8 εβδομάδες και για 4 άτομα στην ομάδα συντήρησης της θεραπείας κάθε 12 εβδομάδες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες λοιμώξεις ήταν λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος και φαρυγγίτιδα και η πιο συχνά αναφερόμενη σοβαρή λοίμωξη ήταν το απόστημα. Αναφέρθηκαν τρεις περιπτώσεις πνευμονίας (1 σοβαρή) και 2 περιπτώσεις έρπη ζωστήρα (και οι δύο μη σοβαρές).

Αυθόρμητες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες με infliximab στον παιδιατρικό πληθυσμό μετά την κυκλοφορία περιελάμβαναν κακοήθειες συμπεριλαμβανομένων των ηπατοσπληνικών λεμφωμάτων από T-κύτταρα, των παροδικών ανωμαλιών των ηπατικών ενζύμων, των συνδρόμων προσομοιαζόντων με λύκο και των θετικών αυτοαντισωμάτων (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Επιπρόσθετες πληροφορίες για ειδικούς πληθυσμούς

Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών)

Σε κλινικές μελέτες ρευματοειδούς αρθρίτιδας, η επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω που έλαβαν το σχήμα infliximab και μεθοτρεξάτη (11,3%) από ότι σε εκείνους ηλικίας κάτω των 65 ετών (4,6%). Σε ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη, η επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων ήταν 5,2% σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω σε σύγκριση με 2,7% σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών (βλ. παράγραφο 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας. Μεμονωμένες δόσεις μέχρι 20 mg/kg έχουν χορηγηθεί χωρίς τοξικές αντιδράσεις.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων άλφα (TNF_α), κωδικός ATC: L04AB02.

Μηχανισμός δράσης

Το infliximab είναι ένα χμιαϊκό μονοκλωνικό αντίσωμα ανθρώπου-ποντικού που συνδέεται με μεγάλη χημική συγγένεια και με τους διαλυτούς και με τους διαμεμβρανικούς τύπους του TNF_α, αλλά όχι με τη λεμφοτοξίνη α (TNF_β).

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το infliximab αναστέλλει τη λειτουργική δράση του TNF α σε μεγάλη ποικιλία *in vitro* βιοπροσδιορισμών. Το infliximab προλάμβανε την εμφάνιση της νόσου σε διαγονιδιακά ποντίκια τα οποία αναπτύσσουν πολυαρθρίτιδα ως αποτέλεσμα της ιδιοσυστατικής έκφρασης του ανθρώπινου TNF α και όταν χορηγήθηκε μετά την έναρξη της νόσου, επέτρεψε στις διαβρωμένες αρθρώσεις να επουλωθούν. *In vivo*, το infliximab σχηματίζει γρήγορα σταθερά σύμπλοκα με ανθρώπινο TNF α , μία διεργασία που είναι παράλληλη με την απώλεια της βιολογικής δραστηριότητας του TNF α .

Υψηλές συγκεντρώσεις του TNF α βρέθηκαν στις αρθρώσεις των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και συσχετίζονται με αυξημένη δραστηριότητα της νόσου. Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, η αγωγή με infliximab μείωσε τη διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων σε φλεγμένους περιοχές της άρθρωσης, καθώς επίσης την έκφραση των μορίων που μεσολαβούν στην κυτταρική προσκόλληση, τη χημειοπροσέλκυση και την αποικοδόμηση των ιστών. Μετά τη θεραπεία με infliximab, οι ασθενείς εμφάνισαν μειωμένα επίπεδα της ιντερλευκίνης 6 (IL-6) στον ορό και της C-αντιδρώσης πρωτεΐνης (CRP) και αυξημένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα με μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, σε σύγκριση με τη προ της θεραπείας κατάσταση. Επιπλέον, τα λεμφοκύτταρα στο περιφερικό αίμα δεν έδειξαν σημαντική μείωση στον αριθμό ή στις πολλαπλασιαστικές ανταποκρίσεις στην *in vitro* μιτογενετική διέγερση όταν συγκρίθηκαν με κύτταρα ασθενών που δεν είχαν λάβει αγωγή. Σε ασθενείς με ψωρίαση, η θεραπεία με infliximab είχε σαν αποτέλεσμα μειώσεις στην επιδερμική φλεγμονή και ομαλοποίηση της κερατινοκυτταρικής διαφοροποίησης στις ψωριασικές πλάκες. Στην ψωριασική αρθρίτιδα, βραχυχρόνια θεραπεία με Remicade μείωσε τον αριθμό των T-κυττάρων και των αιμοφόρων αγγείων στο αρθρικό υγρό και στο ψωριασικό δέρμα.

Ιστολογική αξιολόγηση βιοψιών παχέος εντέρου που ελήφθησαν πριν και 4 εβδομάδες μετά από τη χορήγηση infliximab αποκάλυψαν σημαντική μείωση του ανιχνεύσιμου TNF α . Η θεραπεία ασθενών με νόσο του Crohn με infliximab συνδέθηκε επίσης με σημαντική μείωση του συνήθως αυξημένου ορολογικού δείκτη φλεγμονής, CRP. Οι συνολικοί αριθμοί λευκών αιμοσφαιρίων στο περιφερικό αίμα επηρεάστηκαν ελάχιστα στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγωγή με infliximab, αν και οι αλλαγές στα λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα αντανάκλασαν μετακινήσεις προς τα φυσιολογικά όρια. Τα μονοπύρρηνα του περιφερικού αίματος (PBMC) ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγωγή με infliximab έδειξαν αμειώτη υπερπλαστική αντίδραση σε ερεθίσματα σε σύγκριση με ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε αγωγή και δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές στην παραγωγή κυτταροκινών από PBMC που είχαν διεγερθεί μετά από αγωγή με infliximab. Η ανάλυση μονοπύρηνων κυττάρων της υποβλεννογονίας στοιβάδας συνδετικού ιστού που ελήφθησαν με βιοψία του εντερικού βλεννογόνου έδειξαν ότι η αγωγή με infliximab προκάλεσε μείωση των κυττάρων που εκφράζουν TNF α και ιντερφερόνη γ . Πρόσθετες ιστολογικές μελέτες έδωσαν ενδείξεις ότι η αγωγή με infliximab μειώνει τη διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων στην προσβλημένη περιοχή του εντέρου και την παρουσία δεικτών φλεγμονής σ' αυτές τις θέσεις. Οι ενδοσκοπικές μελέτες του εντερικού βλεννογόνου έδειξαν στοιχεία επούλωσης του βλεννογόνου στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με infliximab.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Ρευματοειδής αρθρίτις σε ενήλικες

Η αποτελεσματικότητα του infliximab εκτιμήθηκε σε δύο πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, βασικές κλινικές μελέτες: ATTRACT και ASPIRE. Και στις δύο μελέτες επιτρεπόταν ταυτόχρονη χρήση σταθερών δόσεων φολικού οξέος, κορτικοστεροειδών από του στόματος (£ 10 mg/ημέρα) και/ή μη-στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (NSAIDs).

Τα κύρια καταληκτικά σημεία, ήταν η μείωση των σημείων και συμπτωμάτων, όπως αυτά αξιολογούνται σύμφωνα με τα κριτήρια του Αμερικανικού Κολεγίου Ρευματολογίας (ACR20 για την ATTRACT και ορόσημο ACR-N για την ASPIRE), η παρεμπόδιση της δομικής καταστροφής της άρθρωσης και τη βελτίωση της φυσικής λειτουργίας. Μία μείωση των σημείων και συμπτωμάτων προσδιορίστηκε ότι είναι μία κατά 20% τουλάχιστον βελτίωση (ACR20) στον αριθμό τόσο των ευαίσθητων όσο και των διογκωμένων αρθρώσεων, και σε 3 από τα ακόλουθα 5 κριτήρια: (1) τη

γενική αξιολόγηση του εκτιμητή, (2) τη γενική αξιολόγηση του ασθενούς, (3) τη μέτρηση της λειτουργικότητας/αναπηρίας, (4) το οπτικό ανάλογο κλίμακα πόνου και (5) την ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων ή την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη. Το ACR-N χρησιμοποιεί τα ίδια κριτήρια όπως και το ACR20, και υπολογίζεται παίρνοντας το χαμηλότερο ποσοστό βελτίωσης στον αριθμό των διογκωμένων αρθρώσεων, στον αριθμό των επώδυνων αρθρώσεων και στη διάμεση τιμή των υπόλοιπων 5 σημείων της ACR ανταπόκρισης. Δομική βλάβη της άρθρωσης (διαβρώσεις και στένωση του αρθρικού διαστήματος) και στα δύο χέρια και πόδια μετρήθηκε με την αλλαγή από την αρχική κατάσταση στην ολική van der Heijde-τροποποιημένη Sharp βαθμολογία (0-440). Χρησιμοποιήθηκε το Ερωτηματολόγιο εκτίμησης της Υγείας (Health Assessment Questionnaire, HAQ, κλίμακα 0-3) για τη μέτρηση της μέσης τιμής της αλλαγής με το χρόνο στη βαθμολογία των ασθενών από την αρχική τιμή, στη φυσική λειτουργία.

Η μελέτη ATTRACT εκτίμησε τις ανταποκρίσεις στις 30, 54 και 102 εβδομάδες μιας ελεγχόμενης με εικονικό φάρμακο μελέτης σε 428 ασθενείς με ασθενών με ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα παρά τη θεραπεία με μεθοτρεξάτη. Περίπου 50% των ασθενών ήταν σε λειτουργική κατηγορία III. Οι ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο, 3 mg/kg ή 10 mg/kg infliximab τις εβδομάδες 0, 2 και 6 και από εκεί και ύστερα κάθε 4 ή 8 εβδομάδες. Όλοι οι ασθενείς ήταν σε σταθερές δόσεις μεθοτρεξάτης (διάμεση 15 mg/εβδομάδα) για 6 μήνες πριν την εισαγωγή στην μελέτη και θα παρέμεναν σε σταθερές δόσεις καθ όλη τη διάρκεια της μελέτης.

Τα αποτελέσματα από την εβδομάδα 54 (ACR20, συνολική van der Heijde-τροποποιημένη Sharp βαθμολογία και HAQ) παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Υψηλότεροι βαθμοί κλινικής ανταπόκρισης (ACR50 και ACR70) παρατηρήθηκαν σε όλες τις ομάδες infliximab στις 30 και 54 εβδομάδες μόνο.

Μία μείωση στο ρυθμό εξέλιξης της δομικής βλάβης της άρθρωσης (διαβρώσεις και στένωση του αρθρικού διαστήματος) παρατηρήθηκε σε όλες τις ομάδες του infliximab στις 54 εβδομάδες (Πίνακας 3).

Τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν στις 54 εβδομάδες παρέμειναν σε όλο το διάστημα μέχρι τις 102 εβδομάδες. Λόγω ενός αριθμού διακοπών από τη θεραπεία, το μέγεθος της διαφοράς στα αποτελέσματα ανάμεσα στο infliximab και την ομάδα που ελάμβανε μόνο μεθοτρεξάτη δεν μπορεί να προσδιορισθεί.

Πίνακας 3

Αποτελέσματα στο ACR20, Δομική Βλάβη της Άρθρωσης και Φυσική Λειτουργικότητα την εβδομάδα 54, ATTRACT

	Έλεγχος ^a	infliximab ^b				Όλο το infliximab ^b
		3 mg/kg κάθε 8 εβδομάδες	3 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες	10 mg/kg κάθε 8 εβδομάδες	10 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες	
Ασθενείς με ανταπόκριση ACR20/ασθενείς που εκτιμήθηκαν (%) ^γ	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Συνολική βαθμολογία ^δ (van der Heijde-τροποποιημένη Sharp βαθμολογία)						
Αλλαγή από την αρχική κατάσταση (Μέση τιμή ± ΣΑ ^γ)	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Διάμεσο εύρος ^γ (μεταξύ των τεταρτημορίων)	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)
Ασθενείς χωρίς επιδείνωση/ασθενείς που εκτιμήθηκαν (%) ^γ	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)

Αλλαγή με το χρόνο στο HAQ σε σχέση με την αρχική ^ε (ασθενείς που εκτιμήθηκαν)	87	86	85	87	81	339
(Μέση τιμή ± ΣΑ) ^γ	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

α: έλεγχος = Όλοι οι ασθενείς είχαν ενεργή ΡΑ παρά την αγωγή με σταθερές δόσεις μεθοτρεξάτης για 6 μήνες πριν από τη στρατολόγηση και θα παρέμεναν σε σταθερές δόσεις σε όλη τη διάρκεια της μελέτης. Επιτρέπεται ταυτόχρονη χρήση σταθερών δόσεων από του στόματος κορτικοστεροειδών (≤ 10 mg/ημέρα) και/ή NSAIDs και χορηγούνταν συμπληρώματα φολικού.

β: όλες οι δόσεις infliximab χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη και φολικό και μερικές σε κορτικοστεροειδή και/ή NSAIDs

γ: p < 0,001 για κάθε ομάδα θεραπείας με infliximab έναντι του ελέγχου.

δ: μεγαλύτερες τιμές υποδηλώνουν μεγαλύτερη αναπηρία

ε: HAQ=Health Assessment Questionnaire (Ερωτηματολόγιο εκτίμησης της Υγείας), μεγαλύτερες τιμές υποδηλώνουν μικρότερη αναπηρία.

Η μελέτη ASPIRE εκτίμησε τις ανταποκρίσεις στις 54 εβδομάδες, 1.004 ασθενών με πρώιμη (διάρκεια νόσου ≤ 3 έτη, διάμεση 0,6 έτη) ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα (διάμεσος αριθμός διογκωμένων και επώδυνων αρθρώσεων 19 και 31 αντίστοιχα) που δεν είχαν λάβει μεθοτρεξάτη στο παρελθόν. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν μεθοτρεξάτη (μεγιστοποίηση της δόσης στα 20 mg/εβδομάδα μέχρι την 8η εβδομάδα) και είτε εικονικό φάρμακο, είτε 3 mg/kg ή 6 mg/kg infliximab τις εβδομάδες 0, 2 και 6 και από εκεί και ύστερα κάθε 8 εβδομάδες. Τα αποτελέσματα από την εβδομάδα 54 φαίνονται στον Πίνακα 4.

Μετά από 54 εβδομάδες θεραπείας, και οι δύο δόσεις του infliximab + μεθοτρεξάτη έδειξαν στατιστικά σημαντική υψηλότερη βελτίωση στα σημεία και συμπτώματα σε σχέση με τη μονοθεραπεία μεθοτρεξάτης, όπως μετρήθηκε από την αναλογία των ασθενών που παρουσίασαν ανταποκρίσεις ACR20, 50 και 70.

Στην ASPIRE, περισσότερο από το 90% των ασθενών είχαν τουλάχιστον δύο ακτινογραφίες που εκτιμήθηκαν. Παρατηρήθηκε μείωση της ταχύτητας προόδου της αρθρικής καταστροφής τις εβδομάδες 30 και 54 στις ομάδες του infliximab + μεθοτρεξάτη σε σχέση με τη μονοθεραπεία μεθοτρεξάτης.

Πίνακας 4

Αποτελέσματα στο ACRn, Δομική Βλάβη της Άρθρωσης και Φυσική Λειτουργικότητα την εβδομάδα 54, ASPIRE

	Εικονικό φάρμακο + MTX	Infliximab + MTX		Όλο το infliximab
		3 mg/kg	6 mg/kg	
Ασθενείς τυχαιοποιημένοι	282	359	363	722
Ποσοστό ανταπόκρισης ACR20				
Μέση τιμή ± ΣΑ ^α	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Αλλαγή από την αρχική κατάσταση στη συνολική van der Heijde-τροποποιημένη Sharp βαθμολογία ^β				
Μέση τιμή ± ΣΑ ^α	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Διάμεσο εύρος	0,43	0,00	0,00	0,00
Μέση αλλαγή με το χρόνο στο HAQ σε σχέση με την αρχική εξέταση από την εβδομάδα 30 στην εβδομάδα 54 ^γ				
Μέση τιμή ± ΣΑ ^δ	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

α: p < 0,001 για κάθε ομάδα θεραπείας με infliximab έναντι του ελέγχου.

β: μεγαλύτερες τιμές υποδηλώνουν μεγαλύτερη αναπηρία

γ: HAQ=Health Assessment Questionnaire (Ερωτηματολόγιο εκτίμησης της Υγείας), μεγαλύτερες τιμές υποδηλώνουν μικρότερη αναπηρία.

δ: p = 0,030 και < 0,001 για τις ομάδες θεραπείας των 3 mg/kg και 6 mg/kg αντίστοιχα έναντι του εικονικού φαρμάκου + MTX.

Τα δεδομένα που στηρίζουν την τιτλοδότηση δόσης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα προέρχονται από τις μελέτες ATTRACT, ASPIRE και START. Η START ήταν μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά

τυφλή, με 3 σκέλη, μελέτη ασφάλειας παράλληλης ομάδας. Σε ένα από τα σκέλη της μελέτης (ομάδα 2, n=329), επιτράπη σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση τιτλοδότηση της δόσης με επαυξήσεις του 1,5 mg/kg από 3 έως 9 mg/kg. Η πλειοψηφία (67%) αυτών των ασθενών δεν χρειάστηκε καμία τιτλοδότηση δόσης. Από τους ασθενείς που χρειάστηκαν τιτλοδότηση δόσης, το 80% πέτυχε κλινική ανταπόκριση και η πλειοψηφία (64%) αυτών χρειάστηκε μόνο μία προσαρμογή του 1,5 mg/kg.

Νόσος του Crohn σε ενήλικες ασθενείς

Θεραπευτικό σχήμα επαγωγής στη μέτρια έως σοβαρή, ενεργή νόσο Crohn

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με μία δόση infliximab αξιολογήθηκε σε 108 ασθενείς με ενεργή νόσο του Crohn (Δείκτης Ενεργότητας Νόσου του Crohn (CDAI) ³ 220 £ 400) σε τυχαία κατανομή, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη δόσης-ανταπόκρισης. Από αυτούς τους 108 ασθενείς 27 έλαβαν αγωγή με τη συνιστώμενη δοσολογία του infliximab 5 mg/kg. Όλοι οι ασθενείς είχαν εμφανίσει ανεπαρκή ανταπόκριση σε προηγούμενες συμβατικές θεραπείες. Επιτρεπόταν η ταυτόχρονη χρήση σταθερών δόσεων συμβατικών θεραπειών και 92% των ασθενών εξακολούθησαν να παίρνουν αυτές τις θεραπείες.

Το κύριο τελικό σημείο ήταν η αναλογία ασθενών που εμφάνισαν κλινική ανταπόκριση, οριζόμενη ως μείωση του CDAI κατά ³ 70 βαθμούς από την αρχική τιμή κατά την αξιολόγηση κατά την 4η εβδομάδα και χωρίς αύξηση στη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων ή εγχείρηση για νόσο του Crohn. Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν κατά την 4η εβδομάδα παρακολούθηθηκαν μέχρι τη 12η εβδομάδα. Δευτερεύοντα τελικά σημεία περιελάμβαναν την αναλογία ασθενών σε κλινική ύφεση κατά την 4η εβδομάδα (CDAI < 150), και την κλινική ανταπόκριση κατά την πάροδο του χρόνου.

Κατά την 4η εβδομάδα, μετά από χορήγηση μίας δόσης, 22/27 (81%) των ασθενών που έλαβαν αγωγή με infliximab λαμβάνοντας μία δόση 5 mg/kg πέτυχαν κλινική ανταπόκριση έναντι 4/25 (16%) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (p < 0,001). Επίσης κατά την 4η εβδομάδα, 13/27 (48%) των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγωγή με infliximab πέτυχαν κλινική ύφεση (CDAI < 150) έναντι 1/25 (4%) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ανταπόκριση παρατηρήθηκε εντός 2 εβδομάδων, με μέγιστη ανταπόκριση στις 4 εβδομάδες. Κατά την τελευταία παρατήρηση τη 12η εβδομάδα, 13/27 (48%) των ασθενών που έλαβαν αγωγή με infliximab εξακολουθούσαν να ανταποκρίνονται.

Θεραπεία συντήρησης στη μέτρια έως σοβαρή, ενεργή νόσο Crohn σε ενήλικες

Η αποτελεσματικότητα επαναλαμβανόμενων εγχύσεων με infliximab μελετήθηκε σε μια κλινική μελέτη διάρκειας 1 έτους (ACCENT I). Συνολικά 573 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή, ενεργή νόσο του Crohn (CDAI ³ 220 £ 400) έλαβαν μια έγχυση 5 mg/kg κατά την εβδομάδα 0. 178 από τους 580 εγγεγραμμένους ασθενείς (30,7%) ορίστηκαν ως έχοντες σοβαρή νόσο (βαθμολογία CDAI > 300 και ταυτόχρονη χορήγηση κορτικοστεροειδών και/ή ανοσοκατασταλτικών) αντιστοιχώντας στον πληθυσμό που ορίστηκε στην ένδειξη (βλ. παράγραφο 4.1). Τη 2η εβδομάδα, όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν για κλινική ανταπόκριση και τυχαιοποιήθηκαν σε μια από 3 θεραπευτικές ομάδες, την ομάδα εικονικού φαρμάκου συντήρησης, την ομάδα συντήρησης 5 mg/kg και την ομάδα συντήρησης 10 mg/kg. Και οι 3 ομάδες έλαβαν επαναλαμβανόμενες εγχύσεις κατά την εβδομάδα 2, 6 και κάθε 8 εβδομάδες από εκεί και μετά.

Από τους 573 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν, οι 335 (58%) πέτυχαν κλινική ανταπόκριση μέχρι την εβδομάδα 2. Αυτοί οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν ως ανταποκριθέντες Εβδομάδας-2 και συμπεριελήφθησαν στην κύρια ανάλυση (βλ. Πίνακα 5). Ανάμεσα στους ασθενείς που κατηγοριοποιήθηκαν ως μη ανταποκριθέντες την εβδομάδα 2, 32% (26/81) στην ομάδα συντήρησης εικονικού φαρμάκου και 42% (68/163) στην ομάδα infliximab πέτυχαν κλινική ανταπόκριση μέχρι την εβδομάδα 6. Δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των ομάδων στον αριθμό των αργά ανταποκριθέντων από εκεί και μετά.

Τα συμπληρωματικά κύρια τελικά σημεία ήταν η αναλογία των ασθενών σε κλινική ύφεση (CDAI<150) την εβδομάδα 30 και ο χρόνος μέχρι την απώλεια της ανταπόκρισης μέχρι και την εβδομάδα 54. Μείωση των κορτικοστεροειδών επιτράπη μετά την εβδομάδα 6.

Πίνακας 5: Επιδράσεις στο δείκτη ανταπόκρισης και ύφεσης, δεδομένα από την ACCENT I (ανταποκριθέντες Εβδομάδας-2)

	ACCENT I (ανταποκριθέντες Εβδομάδας-2)		
	Συντήρηση με Εικονικό Φάρμακο (n=110)	% των Ασθενών	
		Συντήρηση με Infliximab 5 mg/kg (n=113) (τιμή p)	Συντήρηση με Infliximab 10 mg/kg (n=112) (τιμή p)
Διάμεσος χρόνος μέχρι την απώλεια της ανταπόκρισης μέχρι και την εβδομάδα 54	19 εβδομάδες	38 εβδομάδες (0,002)	>54 εβδομάδες (<0,001)
Εβδομάδα 30			
Κλινική Ανταπόκριση ^α	27,3	51,3 (<0,001)	59,1 (<0,001)
Κλινική Ύφεση	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (<0,001)
Ύφεση Απουσία Στεροειδών	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
Εβδομάδα 54			
Κλινική Ανταπόκριση ^α	15,5	38,1 (<0,001)	47,7 (<0,001)
Κλινική Ύφεση	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (<0,001)
Διατηρούμενη Ύφεση Απουσία Στεροειδών ^β	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

α: Μείωση στο CDAI ³25% και ³70 βαθμούς.

β: CDAI<150 και την Εβδομάδα 30 και την 54 και μη λήψη κορτικοστεροειδών τους 3 μήνες πριν την Εβδομάδα 54 ανάμεσα στους ασθενείς που λάμβαναν κορτικοστεροειδή στη βασική κατάσταση.

Ξεκινώντας την εβδομάδα 14, στους ασθενείς οι οποίοι είχαν ανταποκριθεί στη θεραπεία, αλλά στη συνέχεια έχασαν το κλινικό τους πλεονέκτημα, επιτράπη να μεταβούν σε μία δόση infliximab 5 mg/kg υψηλότερη από τη δόση στην οποία τυχαιοποιήθηκαν αρχικά. Το ογδόντα εννέα τοις εκατό (50/56) των ασθενών που έχασαν την κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία συντήρησης με infliximab 5 mg/kg μετά την εβδομάδα 14 ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με infliximab 10 mg/kg.

Βελτιώσεις στις μετρήσεις ποιότητας ζωής, μείωση στις σχετιζόμενες με τη νόσο εισαγωγές σε νοσοκομείο και στη χρήση κορτικοστεροειδών παρατηρήθηκαν στις ομάδες συντήρησης infliximab σε σύγκριση με την ομάδα συντήρησης εικονικού φαρμάκου τις εβδομάδες 30 και 54.

Η θεραπεία με infliximab, με ή χωρίς AZA, αξιολογήθηκε σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη με ενεργό φάρμακο σύγκρισης (SONIC) σε 508 ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νόσο του Crohn (CDAI ³ 220 £ 450), οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με βιολογικά και ανοσοκατασταλτικά φάρμακα και είχαν διάμεση διάρκεια νόσου ίση με 2,3 έτη. Στην αρχή της μελέτης, 27,4% των ασθενών λάμβαναν συστηματικά κορτικοστεροειδή, 14,2% των ασθενών λάμβαναν budesonide και 54,3% των ασθενών λάμβαναν ενώσεις 5-ASA. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μονοθεραπεία AZA, μονοθεραπεία infliximab ή θεραπεία συνδυασμού infliximab συν AZA. Το infliximab χορηγήθηκε σε μία δόση των 5 mg/kg τις εβδομάδες 0, 2, 6 και μετά κάθε 8 εβδομάδες. Το AZA δόθηκε σε μία δόση των 2,5 mg/kg ημερησίως.

Το κύριο τελικό σημείο της μελέτης ήταν η επίτευξη κλινικής ύφεσης χωρίς κορτικοστεροειδή την Εβδομάδα 26, οριζόμενη ως ασθενείς σε κλινική ύφεση (CDAI<150) οι οποίοι, για τουλάχιστον 3 εβδομάδες, δεν έλαβαν από στόματος συστηματικά κορτικοστεροειδή (prednisone ή ισοδύναμο) ή

budesonide σε δόση > 6 mg/ημέρα. Για τα αποτελέσματα, βλ. Πίνακα 6. Οι αναλογίες ασθενών με επούλωση του βλεννογόνου την Εβδομάδα 26 ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα συνδυασμού infliximab συν AZA (43,9%, $p<0,001$) και στις ομάδες μονοθεραπείας infliximab (30,1%, $p=0,023$) σε σύγκριση με την ομάδα μονοθεραπείας AZA (16,5%).

Πίνακας 6: Ποσοστό ασθενών που πέτυχαν κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή την Εβδομάδα 26, SONIC

	Μονοθεραπεία AZA	Μονοθεραπεία infliximab	Θεραπεία Συνδυασμού infliximab + AZA
Εβδομάδα 26			
Όλοι οι τυχαιοποιημένοι ασθενείς	30,0% (51/170)	44,4% (75/169) ($p=0,006$)*	56,8% (96/169) ($p<0,001$)*

* Οι τιμές-P αντιπροσωπεύουν κάθε ομάδα θεραπείας με infliximab έναντι μονοθεραπείας AZA

Παρόμοιες τάσεις στην επίτευξη κλινικής ύφεσης χωρίς κορτικοστεροειδή παρατηρήθηκαν την Εβδομάδα 50. Επιπλέον, παρατηρήθηκε βελτιωμένη ποιότητα ζωής με το infliximab, όπως μετρήθηκε από το IBDQ.

Θεραπευτικό σχήμα επαγωγής στην ενεργή νόσο Crohn με παρουσία συριγγίων

Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε σε μία τυχαίας κατανομής, διπλή - τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη σε 94 ασθενείς με νόσο του Crohn με παρουσία συριγγίων που είχαν συρίγγια διάρκειας τουλάχιστον 3 μηνών. Τριάντα ένας από αυτούς τους ασθενείς έλαβαν αγωγή με infliximab 5 mg/kg. Περίπου 93% των ασθενών είχαν λάβει προηγουμένως αντιβιοτικά ή ανοσοκατασταλτική αγωγή.

Η ταυτόχρονη χρήση σταθερών δόσεων συμβατικών θεραπειών επιτρεπόταν και 83% των ασθενών εξακολούθησαν να λαμβάνουν τουλάχιστον μία από αυτές τις θεραπείες. Οι ασθενείς έλαβαν τρεις δόσεις είτε εικονικού φαρμάκου είτε infliximab κατά τις εβδομάδες 0, 2 και 6. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν μέχρι 26 εβδομάδες. Το κύριο τελικό σημείο ήταν η αναλογία ασθενών που εμφάνισαν κλινική ανταπόκριση, οριζόμενη ως μείωση ³ 50% από την αρχική τιμή του αριθμού των συριγγίων που παροχέτευαν με ελαφρύ συμπύεση σε τουλάχιστον δύο διαδοχικές επισκέψεις (σε απόσταση 4 εβδομάδων) χωρίς αύξηση στη χρήση των φαρμακευτικών προϊόντων ή εγχείρηση για νόσο του Crohn.

Εξήντα οκτώ τοις εκατό (21/31) των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγωγή με infliximab λαμβάνοντας ένα θεραπευτικό σχήμα 5 mg/kg πέτυχαν κλινική ανταπόκριση έναντι 26% (8/31) των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ($p = 0,002$). Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την έναρξη της ανταπόκρισης στην ομάδα που υποβλήθηκε σε αγωγή με infliximab ήταν 2 εβδομάδες. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 12 εβδομάδες. Επιπρόσθετα, κλείσιμο όλων των συριγγίων επιτεύχθηκε σε 55% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγωγή με infliximab έναντι 13% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγωγή με εικονικό φάρμακο ($p = 0,001$).

Θεραπεία συντήρησης στην ενεργή νόσο Crohn με παρουσία συριγγίων

Η αποτελεσματικότητα επαναλαμβανόμενων εγχύσεων με infliximab σε ασθενείς με νόσο του Crohn με παρουσία συριγγίων μελετήθηκε σε μια κλινική μελέτη διάρκειας 1 έτους (ACCENT II). Συνολικά 306 ασθενείς έλαβαν 3 δόσεις infliximab 5 mg/kg κατά την εβδομάδα 0, 2 και 6. Στην αρχή της μελέτης, 87% των ασθενών είχαν περιπρωκτικά συρίγγια, 14% είχε κοιλιακά συρίγγια, 9% είχε ορθοκολπικά συρίγγια. Η μέση CDAI τιμή ήταν 180. Τη 14η εβδομάδα, 282 ασθενείς αξιολογήθηκαν για κλινική ανταπόκριση και τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε εικονικό φάρμακο ή 5 mg/kg infliximab κάθε 8 εβδομάδες μέχρι και την 46η εβδομάδα.

Οι ανταποκριθέντες Εβδομάδας-14 (195/282) αναλύθηκαν για το κύριο τελικό σημείο, το οποίο ήταν ο χρόνος από την τυχαιοποίηση μέχρι την απώλεια της ανταπόκρισης (βλ. Πίνακα 7). Μείωση των

κορτικοστεροειδών επετράπη μετά την εβδομάδα 6.

Πίνακας 7: Επιδράσεις στο δείκτη ανταπόκρισης, δεδομένα από την ACCENT II (ανταποκριθέντες Εβδομάδας-14)

	ACCENT II (ανταποκριθέντες Εβδομάδας-14)		
	Συντήρηση με Εικονικό Φάρμακο (n=99)	Συντήρηση με Infliximab (5 mg/kg) (n=96)	τιμή-p
Διάμεσος χρόνος μέχρι την απώλεια της ανταπόκρισης μέχρι και την εβδομάδα 54	14 εβδομάδες	>40 εβδομάδες	< 0,001
Εβδομάδα 54			
Ανταπόκριση Συριγγίου (%) ^α	23,5	46,2	0,001
Πλήρης ανταπόκριση συριγγίου (%) ^β	19,4	36,3	0,009

α: Μία μείωση ³50% από τη βασική κατάσταση στον αριθμό των εκρεόντων συριγγίων για μία περίοδο ³4 εβδομάδες

β: Απουσία οποιονδήποτε εκρεόντων συριγγίων

Ξεκινώντας την εβδομάδα 22, οι ασθενείς που αρχικά ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία και στη συνέχεια έχασαν την ανταπόκρισή τους ήταν υποψήφιοι να μεταβούν σε ενεργή επαναθεραπεία κάθε 8 εβδομάδες σε μία δόση infliximab 5 mg/kg υψηλότερη από τη δόση στην οποία τυχαιοποιήθηκαν αρχικά. Μεταξύ των ασθενών στην ομάδα infliximab 5 mg/kg οι οποίοι μετέβησαν λόγω απώλειας της ανταπόκρισης συριγγίων μετά την εβδομάδα 22, το 57% (12/21) ανταποκρίθηκε στην επαναθεραπεία με infliximab 10 mg/kg κάθε 8 εβδομάδες.

Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ του εικονικού φαρμάκου και του infliximab για την αναλογία των ασθενών με διατήρηση του κλεισίματος όλων των συριγγίων ως την 54η εβδομάδα, για συμπτώματα όπως η πρωκταλγία, απόστημα και ουρολοίμωξη ή για τον αριθμό των νεοαναπτυσσόμενων συριγγίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η θεραπεία συντήρησης με infliximab κάθε 8 εβδομάδες μείωσε σημαντικά τις σχετιζόμενες με τη νόσο εισαγωγές σε νοσοκομείο και εγχειρήσεις συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, παρατηρήθηκαν μία μείωση στη χρήση κορτικοστεροειδών και βελτιώσεις στην ποιότητα ζωής.

Ελκώδης κολίτιδα σε ενήλικες

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Remicade εκτιμήθηκαν σε δύο (ACT 1 και ACT 2) τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή, ενεργή ελκώδη κολίτιδα (βαθμολογία Mayo 6 έως 12, Υποβαθμολογία ενδοσκόπησης ≥ 2) με ανεπαρκή ανταπόκριση στις συμβατικές θεραπείες [πόσιμα κορτικοστεροειδή, αμινοσαλικυλικά και/ή ανοσοτροποποιητές (6-MP, AZA)]. Ταυτόχρονες σταθερές δόσεις πόσιμων αμινοσαλικυλικών, κορτικοστεροειδών, και/ή ανοσοτροποποιητικών παραγόντων επετράπησαν. Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε εικονικό φάρμακο, 5 mg/kg Remicade, ή 10 mg/kg Remicade τις εβδομάδες 0, 2, 6, 14 και 22, και στην ACT 1 τις εβδομάδες 30, 38 και 46. Μείωση των κορτικοστεροειδών επετράπη μετά την εβδομάδα 8.

Πίνακας 8

Επιδράσεις στην κλινική ανταπόκριση, στην κλινική ύφεση και στην επούλωση του βλεννογόνου στις Εβδομάδες 8 και 30.

Συνδυασμένα στοιχεία από τις ACT 1 & 2.

	Εικονικό φάρμακο	Infliximab		Όλο το infliximab
		5 mg/kg	10 mg/kg	
Ασθενείς τυχαιοποιημένοι	244	242	242	484
Ποσοστό ασθενών με κλινική ανταπόκριση και με παρατεταμένη κλινική ανταπόκριση				
Κλινική ανταπόκριση την Εβδομάδα 8 ^α	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Κλινική ανταπόκριση την Εβδομάδα 30 ^α	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Παρατεταμένη ανταπόκριση (κλινική ανταπόκριση και την Εβδομάδα 8 και την Εβδομάδα 30) ^α	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
Ποσοστό ασθενών σε κλινική ύφεση και παρατεταμένη ύφεση				
Κλινική ύφεση την Εβδομάδα 8 ^α	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Κλινική ύφεση την Εβδομάδα 30 ^α	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Παρατεταμένη ύφεση (σε ύφεση και την Εβδομάδα 8 και την Εβδομάδα 30) ^α	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
Ποσοστό ασθενών με επούλωση του βλεννογόνου				
Επούλωση του βλεννογόνου την Εβδομάδα 8 ^α	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Επούλωση του βλεννογόνου την Εβδομάδα 30 ^α	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

α: $p < 0,001$, για κάθε ομάδα θεραπείας με infliximab έναντι εικονικού φαρμάκου

Η αποτελεσματικότητα του Remicade κατά την εβδομάδα 54 εκτιμήθηκε στη μελέτη ACT 1. Στις 54 εβδομάδες, το 44,9% των ασθενών στην ομάδα συνδυασμένης θεραπείας με infliximab ήταν με κλινική ανταπόκριση συγκριτικά με το 19,8% στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο ($p < 0,001$). Κλινική ύφεση και επούλωση του βλεννογόνου παρουσιάστηκαν σε μεγαλύτερη αναλογία ασθενών στην ομάδα συνδυασμένης θεραπείας με infliximab συγκριτικά με την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 54 (34,6% έναντι 16,5%, $p < 0,001$ και 46,1% έναντι 18,2%, $p < 0,001$, αντιστοίχως). Οι αναλογίες των ασθενών με παρατεταμένη ανταπόκριση και παρατεταμένη ύφεση την εβδομάδα 54 ήταν μεγαλύτερες στην ομάδα συνδυασμένης θεραπείας με infliximab απ' ό,τι στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο (37,9% έναντι 14,0%, $p < 0,001$, και 20,2% έναντι 6,6%, $p < 0,001$, αντιστοίχως).

Μεγαλύτερη αναλογία ασθενών στην ομάδα συνδυασμένης θεραπείας με infliximab μπόρεσαν να διακόψουν τα κορτικοστεροειδή ενόσω παρέμεναν σε κλινική ύφεση συγκριτικά με την ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο και την εβδομάδα 30 (22,3% έναντι 7,2%, $p < 0,001$, δεδομένα που συγκεντρώθηκαν από τις ACT 1 & ACT 2) και την εβδομάδα 54 (21,0% έναντι 8,9%, $p = 0,022$, δεδομένα από την ACT 1).

Η ανάλυση των δεδομένων που συγκεντρώθηκαν από τις μελέτες ACT 1 και ACT 2 και τις επεκτάσεις τους, τα οποία αναλύθηκαν από τη βασική κατάσταση μέχρι και τις 54 εβδομάδες, έδειξαν με τη θεραπεία με infliximab μία μείωση των σχετιζόμενων με την ελκώδη κολίτιδα εισαγωγών σε νοσοκομείο και χειρουργικών πράξεων. Ο αριθμός των σχετιζόμενων με ελκώδη κολίτιδα εισαγωγών σε νοσοκομείο ήταν σημαντικά χαμηλότερος στις ομάδες θεραπείας με 5 και 10 mg/kg infliximab απ' ό,τι στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (μέσος αριθμός εισαγωγών σε νοσοκομείο ανά 100 άτομα-έτη: 21 και 19 έναντι 40 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, $p = 0,019$ και $p = 0,007$, αντιστοίχως). Ο αριθμός των σχετιζόμενων με ελκώδη κολίτιδα χειρουργικών πράξεων ήταν επίσης χαμηλότερος στις ομάδες

θεραπείας με 5 και 10 mg/kg infliximab απ' ότι στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (μέσος αριθμός χειρουργικών πράξεων ανά 100 άτομα-έτη: 22 και 19 έναντι 34, $p=0,145$ και $p=0,022$, αντιστοίχως).

Το ποσοστό των ατόμων τα οποία υποβλήθηκαν σε κολεκτομή οποιαδήποτε στιγμή εντός των 54 εβδομάδων μετά την πρώτη έγχυση του υπό μελέτη παράγοντα συγκεντρώθηκαν και ενοποιήθηκαν από τις μελέτες ACT 1 και ACT 2 και τις επεκτάσεις τους. Λιγότερα άτομα υποβλήθηκαν σε κολεκτομή στην ομάδα 5 mg/kg infliximab (28/242 ή 11,6% [N.S.]) και την ομάδα 10 mg/kg infliximab (18/242 ή 7,4% [$p=0,011$]) απ' ότι στην ομάδα εικονικού φαρμάκου (36/244, 14,8%).

Η μείωση στη συχνότητα εμφάνισης της κολεκτομής εξετάστηκε επίσης σε μία άλλη τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη (C0168Y06) σε ασθενείς εισηγμένους σε νοσοκομείο ($n=45$) με μέτρια έως σοβαρή, ενεργή ελκώδη κολίτιδα που απέτυχαν να ανταποκριθούν σε IV κορτικοστεροειδή και οι οποίοι ήταν συνεπώς σε υψηλότερο κίνδυνο για κολεκτομή. Σημαντικά λιγότερες κολεκτομές παρατηρήθηκαν εντός 3 μηνών από την υπό μελέτη έγχυση σε ασθενείς που έλαβαν εφάπαξ δόση 5 mg/kg infliximab συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (29,2% έναντι 66,7% αντιστοίχως, $p=0,017$).

Στις ACT 1 και ACT 2, το infliximab βελτίωσε την ποιότητα ζωής, όπως επιβεβαιώθηκε με στατιστικά σημαντική βελτίωση και σε μία μέτρηση ειδική της νόσου, IBDQ, και με βελτίωση στη γενική επισκόπηση σύντομου εντύπου 36 στοιχείων SF-36.

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα σε ενήλικες

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του infliximab εκτιμήθηκαν σε δύο πολυκεντρικές, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με ενεργή αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (βαθμολογία Δείκτη Bath Δραστηριότητας Νόσου Αγκυλοποιητικής Σπονδυλίτιδας [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index -BASDAI] ≥ 4 και σπονδυλικός πόνος ≥ 4 σε μία κλίμακα από 1-10).

Στην πρώτη μελέτη (P01522), η οποία είχε μία 3μηνη διπλά-τυφλή φάση, 70 ασθενείς έλαβαν είτε 5 mg/kg infliximab ή εικονικό φάρμακο τις εβδομάδες 0, 2, 6 (35 ασθενείς σε κάθε ομάδα). Την εβδομάδα 12, οι ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο μεταπήδησαν στη λήψη infliximab 5 mg/kg κάθε 6 εβδομάδες μέχρι την εβδομάδα 54. Μετά τον πρώτο χρόνο της μελέτης, 53 ασθενείς συνέχισαν σε μία ανοικτή επέκταση μέχρι την εβδομάδα 102.

Στη δεύτερη κλινική μελέτη (ASSERT), 279 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε εικονικό φάρμακο (Ομάδα 1, $n=78$) ή 5 mg/kg infliximab (Ομάδα 2, $n=201$) τις εβδομάδες 0, 2 και 6 και κάθε 6 εβδομάδες μέχρι την εβδομάδα 24. Από εκεί και μετά, όλα τα άτομα συνέχισαν με infliximab κάθε 6 εβδομάδες μέχρι την εβδομάδα 96. Η ομάδα 1 έλαβε 5 mg/kg infliximab. Στην ομάδα 2, ξεκινώντας με την έγχυση της εβδομάδας 36, οι ασθενείς που είχαν BASDAI ≥ 3 σε 2 συνεχόμενες επισκέψεις, έλαβαν 7,5 mg/kg infliximab κάθε 6 εβδομάδες από εκεί και μετά μέχρι και την εβδομάδα 96.

Στην ASSERT, βελτίωση στα σημεία και τα συμπτώματα παρατηρήθηκε τόσο νωρίς όσο από την εβδομάδα 2. Την εβδομάδα 24, ο αριθμός των ανταποκριθέντων κατά ASAS 20 ήταν 15/78 (19%) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και 123/201 (61%) στην ομάδα 5 mg/kg infliximab ($p<0,001$). Υπήρξαν 95 άτομα από την ομάδα 2 που συνέχισαν με 5 mg/kg κάθε 6 εβδομάδες. Στις 102 εβδομάδες υπήρχαν ακόμα 80 άτομα υπό θεραπεία με infliximab και ανάμεσα σε αυτά, 71 (89%) ήταν ανταποκριθέντες κατά ASAS 20.

Στην P01522, βελτίωση στα σημεία και τα συμπτώματα παρατηρήθηκε επίσης τόσο νωρίς όσο από την εβδομάδα 2. Την εβδομάδα 12, ο αριθμός των ανταποκριθέντων κατά BASDAI 50 ήταν 3/35 (9%) στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και 20/35 (57%) στην ομάδα 5 mg/kg ($p<0,01$). Υπήρξαν 53 άτομα που συνέχισαν με 5 mg/kg κάθε 6 εβδομάδες. Στις 102 εβδομάδες υπήρχαν ακόμα 49 άτομα υπό θεραπεία με infliximab και ανάμεσα σε αυτά, 30 (61%) ήταν ανταποκριθέντες κατά BASDAI 50.

Και στις δύο μελέτες, η σωματική λειτουργία και η ποιότητα ζωής όπως μετρήθηκαν με τον BASFI και η βαθμολογία σωματικών στοιχείων του SF-36 βελτιώθηκαν επίσης σημαντικά.

Ψωριασική αρθρίτιδα σε ενήλικες

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια εκτιμήθηκαν σε δύο πολυκεντρικές, διπλά-τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα.

Στην πρώτη κλινική μελέτη (IMPACT), η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του infliximab μελετήθηκαν σε 104 ασθενείς με ενεργή πολυαρθρική ψωριασική αρθρίτιδα. Κατά τη διάρκεια της διπλής-τυφλής φάσης των 16 εβδομάδων, οι ασθενείς λάμβαναν είτε 5 mg/kg infliximab ή εικονικό φάρμακο κατά τις εβδομάδες 0, 2, 6 και 14 (52 ασθενείς σε κάθε ομάδα). Αρχίζοντας από την 16η εβδομάδα, οι ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο μεταπήδησαν στη λήψη infliximab και κατόπιν λάμβαναν όλοι οι ασθενείς 5 mg/kg infliximab κάθε 8 εβδομάδες μέχρι την εβδομάδα 46. Μετά τον πρώτο χρόνο της μελέτης, 78 ασθενείς συνέχισαν σε μία ανοικτή επέκταση μέχρι την εβδομάδα 98.

Στη δεύτερη κλινική μελέτη (IMPACT 2), η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του infliximab μελετήθηκαν σε 200 ασθενείς με ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα (³ 5 διογκωμένες αρθρώσεις και ³ 5 ευαίσθητες αρθρώσεις). Σαράντα έξι τοις εκατό των ασθενών συνέχισαν με σταθερές δόσεις μεθοτρεξάτης (15 mg/εβδομάδα). Κατά τη διάρκεια της διπλά-τυφλής φάσης των 24 εβδομάδων, οι ασθενείς έλαβαν είτε 5 mg/kg infliximab ή εικονικό φάρμακο τις εβδομάδες 0, 2, 6, 14 και 22 (100 ασθενείς σε κάθε ομάδα). Την εβδομάδα 16, 47 ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο με < 10 % βελτίωση από την αρχική κατάσταση και στον αριθμό των διογκωμένων και των ευαίσθητων αρθρώσεων μεταφέρθηκαν σε έφοδο με infliximab (πρώιμη απόδραση). Την εβδομάδα 24, όλοι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο μετέβησαν σε έφοδο με infliximab. Η δοσολογία συνεχίστηκε για όλους τους ασθενείς μέχρι και την εβδομάδα 46.

Τα βασικότερα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για την IMPACT και IMPACT 2 φαίνονται παρακάτω στον Πίνακα 9:

Πίνακας 9: Επιδράσεις στην ACR και PASI στις IMPACT και IMPACT 2

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Εικονικό φάρμακο (Εβδομάδα 16)	Infliximab (Εβδομάδα 16)	Infliximab (Εβδομάδα 98)	Εικονικό φάρμακο (Εβδομάδα 24)	Infliximab (Εβδομάδα 24)	Infliximab (Εβδομάδα 54)
Ασθενείς τυχαιοποιημένοι	52	52	Δ/Ε ^a	100	100	100
ACR ανταπόκριση (% των ασθενών)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR 20 ανταπόκριση *	5(10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
ACR 50 ανταπόκριση *	0(0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41(41%)	33 (33%)
ACR 70 ανταπόκριση *	0(0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
PASI ανταπόκριση (% των ασθενών) ^b						
N				87	83	82
PASI 75 ανταπόκριση**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

* ITT-ανάλυση όπου τα άτομα με ελλιπή δεδομένα συμπεριελήφθησαν ως μη ανταποκριθέντα

^aΤα δεδομένα της εβδομάδας 98 για την IMPACT περιλαμβάνουν συνδυασμό ασθενών με μετάβαση από το εικονικό φάρμακο και ασθενείς υπό infliximab οι οποίοι πήραν μέρος στην ανοικτή επέκταση

^bΒασίζομενο σε ασθενείς με PASI $\geq 2,5$ στην αρχική θεραπεία για την IMPACT, και σε ασθενείς με $\geq 3\%$ BSA εμπλοκής ψωριασικού δέρματος στην αρχική κατάσταση στην IMPACT 2

** Η PASI 75 ανταπόκριση για την IMPACT δεν συμπεριελήφθη λόγω μικρού N, $p < 0,001$ για το infliximab έναντι του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 24 για την IMPACT 2

Στις IMPACT και IMPACT 2, οι κλινικές ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν τόσο νωρίς όσο από την εβδομάδα 2 και διατηρήθηκαν μέχρι και την εβδομάδα 98 και την εβδομάδα 54 αντιστοίχως. Η αποτελεσματικότητα αποδείχθηκε με ή χωρίς ταυτόχρονη χρήση μεθοτρεξάτης. Μειώσεις σε παραμέτρους περιφερειακής δραστηριότητας χαρακτηριστικής της ψωριασικής αρθρίτιδας (όπως αριθμός πρησμένων αρθρώσεων, αριθμός επώδυνων/ευαίσθητων αρθρώσεων, δακτυλίτιδα και παρουσία ενθεσπάθειας) παρατηρήθηκαν στους ασθενείς που λάμβαναν infliximab.

Οι ακτινογραφικές αλλαγές αξιολογήθηκαν στην IMPACT 2. Οι ακτινογραφίες των άνω και κάτω άκρων συλλέχθηκαν στη βασική κατάσταση, τις εβδομάδες 24 και 54 σε όλους τους ασθενείς. Η θεραπεία με infliximab μείωσε την ταχύτητα προόδου της κάκωσης των περιφερικών αρθρώσεων συγκριτικά με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο στο κύριο τελικό σημείο της εβδομάδας 24 όπως μετρήθηκε από την αλλαγή από τη βασική κατάσταση στη βαθμολογία ολικού τροποποιημένου vdH-S (η βαθμολογία μέσου όρου \pm ΣΑ ήταν $0,82 \pm 2,62$ στην ομάδα εικονικού φαρμάκου συγκριτικά με $-0,70 \pm 2,53$ στην ομάδα infliximab, $p < 0,001$). Στην ομάδα infliximab, ο μέσος όρος αλλαγής στη βαθμολογία ολικού τροποποιημένου vdH-S παρέμεινε κάτω από 0 τη χρονική στιγμή της εβδομάδας 54.

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με infliximab παρουσίασαν σημαντική βελτίωση της φυσικής λειτουργίας όπως εκτιμήθηκε με το HAQ. Σημαντικές βελτιώσεις στην ποιότητα ζωής τη σχετιζόμενη με την υγεία επίσης παρουσιάστηκαν όπως μετρήθηκαν από τις περιληπτικές βαθμολογίες των σωματικών και πνευματικών στοιχείων του SF-36 στην IMPACT 2.

Ψωρίαση σε ενήλικες

Η αποτελεσματικότητα του infliximab εκτιμήθηκε σε δύο πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές μελέτες: τη SPIRIT και την EXPRESS. Οι ασθενείς και στις δύο μελέτες είχαν ψωρίαση κατά πλάκας (Περιοχή Επιφάνειας Σώματος [BSA $\geq 10\%$] και Περιοχή Ψωρίασης και Δείκτης Σοβαρότητας [PASI] βαθμολογία ≥ 12). Το κύριο τελικό σημείο και στις δύο μελέτες ήταν το ποσοστό των ασθενών οι οποίοι πέτυχαν $\geq 75\%$ βελτίωση στο PASI από την αρχική κατάσταση την εβδομάδα 10.

Η SPIRIT αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας επαγωγής με infliximab σε 249 ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας που είχαν λάβει προηγουμένως PUVA ή συστηματική θεραπεία. Οι ασθενείς έλαβαν είτε 3 είτε 5 mg/kg infliximab ή εγχύσεις εικονικού φαρμάκου τις εβδομάδες 0, 2 και 6. Ασθενείς με PGA βαθμολογία ≥ 3 ήταν κατάλληλοι να λάβουν μία συμπληρωματική έγχυση της ίδιας θεραπείας την εβδομάδα 26. Στην SPIRIT, η αναλογία των ασθενών που πέτυχαν PASI 75 την εβδομάδα 10 ήταν 71,7% στην ομάδα infliximab 3 mg/kg, 87,9% στην ομάδα infliximab 5 mg/kg, και 5,9% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου ($p < 0,001$). Μέχρι την εβδομάδα 26, είκοσι εβδομάδες μετά την τελευταία δόση έγχυσης, 30% των ασθενών στην ομάδα 5 mg/kg και 13,8% των ασθενών στην ομάδα 3 mg/kg είχαν PASI 75 ανταπόκριση. Μεταξύ των εβδομάδων 6 και 26, τα συμπτώματα της ψωρίασης επέστρεψαν σταδιακά με ένα διάμεσο χρόνο υποτροπής της νόσου > 20 εβδομάδες. Έξαρση της νόσου δεν παρατηρήθηκε. Η EXPRESS αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της θεραπείας επαγωγής και συντήρησης με infliximab σε 378 ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας. Οι ασθενείς έλαβαν 5 mg/kg εγχύσεις infliximab ή εικονικού φαρμάκου τις εβδομάδες 0, 2 και 6 ακολουθούμενες από θεραπεία συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες μέχρι την εβδομάδα 22 στην ομάδα εικονικού φαρμάκου και μέχρι την εβδομάδα 46 στην ομάδα infliximab. Την εβδομάδα 24, η ομάδα εικονικού φαρμάκου πέρασε στη θεραπεία επαγωγής με infliximab (5 mg/kg) ακολουθούμενη από θεραπεία συντήρησης με infliximab (5 mg/kg). Η ψωρίαση όνυχα αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το Δείκτη Σοβαρότητας Ψωρίασης Όνυχα (NAPSI). Προηγούμενη θεραπεία με PUVA, μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη, ή ακιτρετίνη είχε ληφθεί από το 71,4% των ασθενών, παρόλο που δεν ήταν απαραίτητα ανθεκτικοί στη θεραπεία. Τα βασικότερα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 10. Στα άτομα που έλαβαν θεραπεία με infliximab, ήταν εμφανείς σημαντικές PASI 50 ανταποκρίσεις στην πρώτη επίσκεψη (εβδομάδα 2) και PASI 75 ανταποκρίσεις μέχρι τη δεύτερη επίσκεψη (εβδομάδα 6). Η αποτελεσματικότητα ήταν παρόμοια στην υποομάδα των ασθενών που ήταν εκτεθειμένοι σε προηγούμενες συστηματικές θεραπείες συγκριτικά με το συνολικό πληθυσμό της μελέτης.

Πίνακας 10

Περίληψη της ανταπόκρισης PASI, της ανταπόκρισης PGA και ποσοστό ασθενών με όλους τους όνυχες καθαρούς τις Εβδομάδες 10, 24 και 50. EXPRESS.

	Εικονικό φάρμακο → Infliximab	
	5 mg/kg (την εβδομάδα 24)	Infliximab 5 mg/kg
Εβδομάδα 10		
n	77	301
≥ 90% βελτίωση	1 (1,3%)	172 (57,1%) ^α
≥ 75% βελτίωση	2 (2,6%)	242 (80,4%) ^α
≥ 50% βελτίωση	6 (7,8%)	274 (91,0%)
PGA καθαρής (0) ή ελάχιστης (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%) ^{αβ}
PGA καθαρής (0), ελάχιστης (1), ή ήπιας (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%) ^{αβ}
Εβδομάδα 24		
n	77	276
≥ 90% βελτίωση	1 (1,3%)	161 (58,3%) ^α
≥ 75% βελτίωση	3 (3,9%)	227 (82,2%) ^α
≥ 50% βελτίωση	5 (6,5%)	248 (89,9%)
PGA καθαρής (0) ή ελάχιστης (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%) ^α
PGA καθαρής (0), ελάχιστης (1), ή ήπιας (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%) ^α
Εβδομάδα 50		
n	68	281
≥ 90% βελτίωση	34 (50,0%)	127 (45,2%)
≥ 75% βελτίωση	52 (76,5%)	170 (60,5%)
≥ 50% βελτίωση	61 (89,7%)	193 (68,7%)
PGA καθαρής (0) ή ελάχιστης (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA καθαρής (0), ελάχιστης (1), ή ήπιας (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
Όλοι οι όνυχες καθαροί ^γ		
Εβδομάδα 10	1/65(1,5%)	16/235 (6,8%)
Εβδομάδα 24	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%) ^α
Εβδομάδα 50	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

α: $p < 0,001$, για κάθε ομάδα θεραπείας με infliximab έναντι ελέγχου

β: $n = 292$

γ: Η ανάλυση βασίστηκε σε άτομα με ψωρίαση όνυχα στην αρχική κατάσταση (81,8% των ατόμων). Οι μέσες βαθμολογίες του NAPSΙ στην αρχική κατάσταση ήταν 4,6 και 4,3 στην ομάδα infliximab και εικονικού φαρμάκου.

Σημαντικές βελτιώσεις από την αρχική κατάσταση αποδείχθηκαν στον DLQI ($p < 0,001$) και στις βαθμολογίες των φυσικών και διανοητικών στοιχείων του SF 36 ($p < 0,001$ για κάθε στοιχείο σύγκρισης).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Νόσος του Crohn σε παιδιατρικούς ασθενείς (6 έως 17 ετών)

Στη μελέτη REACH, 112 ασθενείς (6 έως 17 ετών, διάμεση ηλικία 13,0 έτη) με μέτρια έως σοβαρή, ενεργή νόσο του Crohn (διάμεση παιδιατρική CDAI στο 40) και με μία ανεπαρκή ανταπόκριση στις συμβατικές θεραπείες αποφασίστηκε να λάβουν 5 mg/kg infliximab τις εβδομάδες 0, 2 και 6. Όλοι οι ασθενείς απαιτείτο να βρίσκονται σε σταθερή δόση 6-MP, AZA ή MTX (35% λάμβαναν επίσης κορτικοστεροειδή στην αρχική κατάσταση). Οι ασθενείς που αξιολογήθηκαν από τον ερευνητή να βρίσκονται σε κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 10 τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν 5 mg/kg infliximab είτε κάθε 8 εβδομάδες ή κάθε 12 εβδομάδες ως ένα σχήμα συντήρησης της θεραπείας. Εάν η ανταπόκριση χανόταν κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης, επιτρεπόταν μετάβαση σε μία

υψηλότερη δόση (10 mg/kg) και/ή μικρότερο διάστημα χορήγησης (κάθε 8 εβδομάδες). Τριάντα δύο (32) αξιολογήσιμοι παιδιατρικοί ασθενείς μετατέθηκαν (9 άτομα στην κάθε 8 εβδομάδες και 23 άτομα στην κάθε 12 εβδομάδες ομάδα συντήρησης). Είκοσι τέσσερις από αυτούς τους ασθενείς (75,0%) απόκτησαν ξανά την κλινική ανταπόκριση μετά τη μετάθεση.

Η αναλογία των ατόμων σε κλινική ανταπόκριση την εβδομάδα 10 ήταν 88,4% (99/112). Η αναλογία των ατόμων που πέτυχαν κλινική ύφεση την εβδομάδα 10 ήταν 58,9% (66/112).

Την εβδομάδα 30, η αναλογία των ατόμων σε κλινική ύφεση ήταν υψηλότερη στην ομάδα συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες (59,6%, 31/52) παρά κάθε 12 εβδομάδες (35,3%, 18/51, $p=0,013$). Την εβδομάδα 54, οι αριθμοί ήταν 55,8% (29/52) και 23,5% (12/51) στις ομάδες συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες και κάθε 12 εβδομάδες, αντιστοίχως ($p<0,001$).

Δεδομένα σχετικά με τα συρίγγια εξήχθησαν από τις βαθμολογίες PCDAI. Από τα 22 άτομα που είχαν συρίγγια στην αρχική κατάσταση, το 63,6% (14/22), το 59,1% (13/22) και το 68,2% (15/22) ήταν σε πλήρη ανταπόκριση συριγγίου την εβδομάδα 10, 30 και 54, αντιστοίχως, στις συνδυασμένες ομάδες συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες και κάθε 12 εβδομάδες.

Επιπλέον, στατιστικά και κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στην ποιότητα ζωής και στο ύψος, καθώς και μία σημαντική μείωση στη χρήση κορτικοστεροειδών, παρατηρήθηκαν έναντι της αρχικής κατάστασης.

Άλλες παιδιατρικές ενδείξεις

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Remicade σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, στη νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα, στην ψωριασική αρθρίτιδα, στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, στην ψωρίαση και στη νόσο του Crohn (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Remicade σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην ελκώδη κολίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μεμονωμένες ενδοφλέβιες εγχύσεις 1, 3, 5, 10 ή 20 mg/kg infliximab έδωσαν γραμμικές, δοσοεξαρτώμενες αυξήσεις της μέγιστης συγκέντρωσης στον ορό (C_{max}) και της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC). Ο όγκος κατανομής στη σταθερή κατάσταση (μέσος V_d 3,0 έως 4,1 λίτρα) και η κάθαρση ήταν ανεξάρτητα από την χορηγηθείσα δόση και έδειξαν ότι το infliximab κατανέμεται κυρίως μέσα στον αγγειακό χώρο. Δεν παρατηρήθηκε εξάρτηση των φαρμακοκινητικών στοιχείων από το χρόνο. Οι οδοί αποβολής του infliximab δεν έχουν προσδιορισθεί. Το infliximab που δεν είχε υποστεί αλλαγή δεν ανιχνεύθηκε στα ούρα. Δεν παρατηρήθηκαν μεγάλες διαφορές κάθαρσης ή όγκου κατανομής σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η φαρμακοκινητική του infliximab σε ηλικιωμένους ασθενείς δεν έχει μελετηθεί. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική νόσο.

Σε εφ' άπαξ δόσεις 3, 5 ή 10 mg/kg οι διάμεσες τιμές για το C_{max} ήταν 77, 118 και 277 μικρογραμμάρια/ml αντίστοιχα. Η διάμεση τελική ημιπερίοδος ζωής σ' αυτές τις δόσεις κυμαινόταν μεταξύ 8 και 9,5 ημερών. Στους περισσότερους ασθενείς, το infliximab μπορούσε να ανιχνευθεί στον ορό για τουλάχιστον 8 εβδομάδες μετά τη συνιστώμενη μεμονωμένη δόση των 5 mg/kg για τη νόσο του Crohn και τη δόση συντήρησης των 3 mg/kg κάθε 8 εβδομάδες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Η επαναλαμβανόμενη χορήγηση του infliximab (5 mg/kg στις 0,2 και 6 εβδομάδες στη νόσο του Crohn με συρίγγια, 3 ή 10 mg/kg κάθε 4 ή 8 εβδομάδες στη ρευματοειδή αρθρίτιδα) είχε ως αποτέλεσμα μία ελαφρά συσσώρευση του infliximab στον ορό μετά τη δεύτερη δόση. Δεν παρατηρήθηκε περαιτέρω κλινικά σχετική συσσώρευση. Στους περισσότερους ασθενείς με νόσο του Crohn με συρίγγια, το infliximab ανιχνεύθηκε στον ορό για 12 εβδομάδες (εύρος 4-28 εβδομάδες) μετά τη χορήγηση της αγωγής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Συνολικά, τα επίπεδα ορού σε παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο του Crohn (53 ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών, 8 ασθενείς ηλικίας 6 έως 10 ετών) ήταν παρόμοια με αυτά σε ενήλικες ασθενείς με νόσο του Crohn. Η διάμεση τελική ημιπερίοδος ζωής για τη δόση των 5 mg/kg σε παιδιατρικούς ασθενείς με νόσο του Crohn είναι 10,9 ημέρες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το infliximab δεν εμφανίζει διασταυρούμενη αντίδραση με τον TNF $_{\alpha}$ σε είδη διαφορετικά από τον άνθρωπο και το χιμαπαζή. Ως εκ τούτου, συμβατικά προκλινικά δεδομένα ασφαλείας με infliximab είναι περιορισμένα. Σε τοξικολογική μελέτη ανάπτυξης που διεξήχθη σε ποντικούς με τη χρήση ενός αναλόγου αντισώματος που επιλεκτικά αναστέλλει τη λειτουργική δραστηριότητα του TNF $_{\alpha}$ του ποντικού, δεν υπήρξε ένδειξη μητρικής τοξικότητας, εμβρυοτοξικότητας ή τερατογένεσης. Σε μία μελέτη γονιμότητας και γενικά αναπαραγωγικής λειτουργίας, ο αριθμός των εγκύων ποντικών μειώθηκε ακολουθώντας χορήγηση του ίδιου αναλόγου αντισώματος. Σε μια 6-μηνιαία μελέτη τοξικότητας με επαναλαμβανόμενες δόσεις σε ποντίκια, χρησιμοποιώντας το ίδιο ανάλογο αντίσωμα κατά του TNF $_{\alpha}$ του ποντικού, παρατηρήθηκαν κρυσταλλικές εναποθέσεις στο περιφάκιο του φακού σε κάποια από τα αρσενικά ποντίκια που έλαβαν θεραπεία. Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές οφθαλμολογικές εξετάσεις σε ασθενείς για να ερευνηθεί η σημασία αυτών των ευρημάτων στους ανθρώπους.

Δεν έχουν διεξαχθεί μακροχρόνιες μελέτες για να εκτιμήσουν το καρκινογόνο δυναμικό του infliximab. Μελέτες σε ποντικούς με έλλειψη TNF $_{\alpha}$ δεν έδειξαν αύξηση στους όγκους όταν έγιναν δοκιμασίες πρόκλησης με γνωστές ουσίες που προκαλούν έναρξη και/ή προαγωγή όγκων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Σακχαρόζη
Πολυσορβικό 80
Δισόξινο φωσφορικό νάτριο
Μονόξινο φωσφορικό νάτριο

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Η χημική και φυσική σταθερότητα στη χρήση του ανασυσταθέντος διαλύματος διατηρείται επί 24 ώρες στους 25°C. Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται το συντομότερο δυνατόν αλλά εντός 3 ωρών από την ανασύσταση και αραίωση. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι εν χρήσει χρόνοι φύλαξης και οι συνθήκες πριν τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 έως 8°C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε ψυγείο (2°C - 8°C)

Για τις συνθήκες διατήρησης του ανασυσταθέντος φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο Τύπου 1 με ελαστικό πώμα και κυάθιο αλουμινίου που προστατεύεται από ένα πλαστικό κάλυμμα, που περιέχει 100 mg infliximab.

Το Remicade διατίθεται σε συσκευασίες 1, 2, 3, 4 ή 5 φιαλιδίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

1. Υπολογίστε την απαιτούμενη δόση και τον αριθμό φιαλιδίων Remicade που χρειάζονται. Κάθε φιαλίδιο Remicade περιέχει 100 mg infliximab. Υπολογίστε τον συνολικό όγκο ανασυσταθέντος διαλύματος Remicade που απαιτείται.
2. Κάτω από άσηπτες συνθήκες, πραγματοποιήστε την ανασύσταση κάθε φιαλιδίου Remicade με 10 ml ενέσιμου ύδατος, χρησιμοποιώντας σύριγγα με βελόνα 21 gauge (0,8 mm) ή μικρότερη. Βγάλτε το πώμα από το φιαλίδιο και σκουπίστε το επάνω μέρος με βαμβάκι με οινόπνευμα 70 %. Βάλτε τη βελόνα της σύριγγας στο φιαλίδιο μέσω του κέντρου του πώματος από καουτσούκ και κατευθύνετε το ενέσιμο ύδωρ προς το γυάλινο τοίχωμα του φιαλιδίου. Μη χρησιμοποιείτε το φιαλίδιο εάν δεν υπάρχει κενό. Ανακατέψτε ελαφρά το διάλυμα περιστρέφοντας το φιαλίδιο μέχρις ότου η λυοφιλοποιημένη σκόνη να διαλυθεί εντελώς. Αποφύγετε την παρατεταμένη ή ισχυρή ανάδευση. ΜΗΝ ΑΝΑΚΙΝΕΙΤΕ. Ο σχηματισμός αφρού στο διάλυμα κατά την ανασύσταση δεν είναι ασυνήθιστος. Αφήστε το ανασυσταθέν διάλυμα να ηρεμήσει επί 5 λεπτά. Εξετάστε ότι το διάλυμα είναι άχρωμο έως ανοιχτό κίτρινο και οπαλίζον. Το διάλυμα μπορεί να αναπτύξει μερικά λεπτά διαυγή σωματίδια καθότι το infliximab είναι πρωτεΐνη. Μην το χρησιμοποιείτε αν υπάρχουν αδιαφανή σωματίδια, αποχρωματισμός ή άλλα ξένα σωματίδια.
3. Αραιώστε το συνολικό όγκο της ανασυσταθείσας δόσης διαλύματος Remicade στα 250 ml με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί αφαιρώντας έναν όγκο διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για έγχυση ίσο προς τον όγκο του ανασυσταθέντος Remicade από το γυάλινο φιαλίδιο ή τους σάκους έγχυσης 250 ml. Προσθέστε αργά τον συνολικό όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος Remicade στο φιαλίδιο έγχυσης 250 ml ή το σάκο. Ανακατέψτε ελαφρά.
4. Χορηγείστε το διάλυμα για ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα όχι μικρότερο από το χρόνο έγχυσης που συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.2). Χρησιμοποιείτε μόνο σετ έγχυσης με εν σειρά αποστειρωμένο μη πυρετογόνο φίλτρο χαμηλής δέσμευσης των πρωτεϊνών (μέγεθος πόρων 1,2 μm ή μικρότερο). Επειδή δεν υπάρχει συντηρητικό, συνιστάται η χορήγηση του διαλύματος για ενδοφλέβια έγχυση να αρχίζει το συντομότερο δυνατό και μέσα σε 3 ώρες από την ανασύσταση και την αραίωση. Όταν η ανασύσταση και η αραίωση πραγματοποιούνται κάτω από άσηπτες συνθήκες, το διάλυμα για έγχυση Remicade μπορεί να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 24 ώρες εάν φυλαχτεί στους 2°C έως 8°C. Μην φυλάσσετε οποιαδήποτε ποσότητα του διαλύματος για έγχυση που δεν χρησιμοποιήθηκε για επαναχρησιμοποίηση.
5. Δεν έχουν γίνει φυσικές βιοχημικές μελέτες συμβατότητας για την αξιολόγηση της ταυτόχρονης χορήγησης του Remicade με άλλους παράγοντες. Μην εγχύετε το Remicade ταυτόχρονα στον ίδιο ενδοφλέβιο σωλήνα με άλλους παράγοντες.
6. Εξετάστε οπτικά το Remicade για σωματίδια ή αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Μην το χρησιμοποιείτε εάν υπάρχουν φανερά αδιαφανή σωματίδια, αποχρωματισμός ή ξένα σωματίδια.
7. Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Janssen Biologics B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/99/116/001
EU/1/99/116/002
EU/1/99/116/003
EU/1/99/116/004
EU/1/99/116/005

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 13 Αυγούστου 1999.
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 2 Ιουλίου 2009.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

30 Σεπτεμβρίου 2011

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>