KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REMSİMA 120 mg/mL SC enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır şırınga

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin Madde: 120 mg infliximab* içerir.

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

REMSİMA biyobenzer tıbbi üründür.

Yardımcı maddeler:

1 mL'de 45 mg sorbitol ve 0,16 mg sodyum içerir.

"Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız."

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti (enjeksiyon).
Berrak ila opalesan arası, renksiz ila soluk kahverengi çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

• Metotreksat dahil, hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaçlarla (DMARDs) tedaviye karşın hastalığı aktif olan yetişkin kişiler.
• Daha önce metotreksat veya diğer hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaçlarla tedavi uygulanmamış, ciddi, aktif, ilerleyici hastalığı olan yetişkin kişiler.

Bu hasta popülasyonunda eklem hasarı gelişiminin azaldığı X ışını ile yapılan ölçümlerle saptanmıştır (bkz. Bölüm 5.1).

Crohn hastalığı

REMSİMA;
• Kortikosteroid ve/veya immünosupresan ilaçlarla tam ve yeterli bir tedavi sürecine rağmen yarar görmeyenler ya da bu tedavileri tolere edemeyen veya tedavilerin uygulanmasının kontrendike olduğu orta derecede ve şiddetli aktif Crohn hastalığının tedavisinde,

• Konvensiyonel tedaviyle tam ve yeterli bir tedavi sürecine rağmen (antibiyotikler, drenaj, immünosupresan ilaçlar) yanıt alınamayan, fistül gelişimi olan yetişkin aktif Crohn hastalarının tedavisinde endikedir.

Ülseratif kolit

REMSİMA;
Kortikosteroidler ve 6-merkaptopürin (6-MP) veya azatiyoprin (AZA) ile uygun dozlarda ve sürede yapılan konvansiyonel tedaviye yetersiz yanıt veren ya da tolere edemeyen veya bu terapiler için tıbbi kontrendikasyonları olan hastalarda orta ila şiddetli aktif ülseratif kolit bulgularının devam etmesi halinde kullanılır.

Ankilozan spondilit

REMSİMA;
Yetişkinlerde konvansiyonel tedaviye yeterli cevap alınamamış şiddetli-aktif ankilozan spondilitin tedavisinde endikedir.

Psöriyatik artrit

REMSİMA;
Daha önceki hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaçlarla tedaviye yanıtın yetersiz olduğu aktif ve progressif psöriyatik artritli yetişkinlerde artritin tedavisinde endikedir.

REMSİMA;
-metotreksat ile kombine şekilde
-veya metotreksata intolerans gösterenlerde veya metotreksatın kontrendike olduğu hastalarda tek başına uygulanmalıdır.

İnfliximabın psöriyatik artrit hastalarında fiziksel fonksiyonları iyileştirdiği ve hastalığın poliartiküler simetrik alt tiplerinin bulunduğu hastalarda röntgenle ölçülen periferik eklem hasarının progresyon hızını azalttığı gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Psöriyazis

REMSİMA;
Siklosporin, metotreksat veya psoralen ultraviyole A (PUVA) tedavisi dahil diğer sistemik tedavilere cevap vermeyen, bu tedavilerin kontrendike olduğu veya bu tedavileri tolere edemeyen yetişkinlerde, orta derece ila şiddetli plak psöriyazisi tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

REMSİMA tedavisi, REMSİMA'nın endike olduğu hastalıkların tanı ve tedavisinde uzmanlaşmış, uzman doktorlar tarafından başlatılmalı ve kontrol edilmelidir. REMSİMA ile tedavi edilen hastalara kullanma talimatı verilmelidir. Uygulama talimatları, kullanma talimatı içerisinde yer almaktadır.

Daha sonraki enjeksiyonlar için ve deri altına enjeksiyon tekniği konusunda eğitilen hastalar, doktor tarafından uygun bulunursa ve doktor takibi ile REMSİMA enjeksiyonlarını kendileri yapabilirler. Hastanın evde subkütan kullanım için uygunluğu değerlendirilmelidir ve hastalar, bir sonraki doz uygulanmadan önce alerjik reaksiyon semptomları yaşamaları durumunda, kendileriyle ilgilenen sağlık mesleği mensubunu bilgilendirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Hastalar ciddi alerjik reaksiyon belirtileri gösterirlerse acil tıbbi yardım almalıdır (bkz. bölüm 4.4.).

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

Hastaya doğru formülasyonun (intravenöz veya subkütan) reçete edilen şekilde verildiğinden emin olmak için ürün etiketlerinin kontrol edilmesi önemlidir. Subkütan REMSİMA formülasyonu intravenöz uygulamaya yönelik değildir ve yalnızca subkütan enjeksiyon olarak uygulanmalıdır.

Pozoloji

Yetişkinler (≥18 yaşında)

Romatoid artrit

Subkütan REMSIMA ile tedaviye intravenöz veya subkütan uygulanan infliximab yükleme dozları ile başlanmalıdır. Subkütan yükleme kullanıldığında, REMSIMA 120 mg deri altı enjeksiyonu olarak verilmeli ve ilk enjeksiyonu 1, 2, 3 ve 4. haftalarda ve sonrasında her 2 haftada bir uygulanan ilave deri altı enjeksiyonları takip etmelidir. Eğer tedaviye başlanması için infliximabın intravenöz yükleme dozları verilirse, 2 hafta arayla iki 3 mg/kg intravenöz infliximab infüzyonu verilmelidir. İdame tedavisi için subkütan yolla verilen REMSİMA'nın ilk uygulamasına ikinci intravenöz uygulamasından 4 hafta sonra başlanmalıdır. REMSİMA deri altı formülasyou için önerilen idame dozu her 2 haftada bir 120 mg'dır.

Remsima metotreksat ile birlikte verilmelidir.

Mevcut veriler, klinik yanıtın genellikle tedavinin 12. haftasına kadar elde edildiğini göstermektedir. Tedavinin ilk 12 haftasında hiçbir terapötik yarar kanıtı göstermeyen hastalarda devam edilecek tedavi dikkatle yeniden değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

Orta Derecede ve Şiddetli Aktif Crohn Hastalığı

İdame terapisi olarak subkütan uygulanan REMSİMA ile ilk tedaviye intravenöz infüzyonların en son uygulamasının ardından 4 hafta geçtikten sonra başlanmalıdır. Subkütan REMSİMA formülasyonu ile tedaviye başlanmadan önce 5 mg/kg dozda 2 hafta arayla 2 intravenöz infliximab infüzyonu verilmelidir ve ikinci infüzyondan 4 hafta sonra 5 mg/kg dozda ilave bir intravenöz infliximab infüzyonu verilebilir. Subkütan REMSİMA formülasyonunun tavsiye edilen idame dozu her 2 haftada bir verilen 120 mg'dır. Eğer bir hasta intravenöz infliximabın yükleme dozlarının ardından yanıt vermiyor ise ilave infliximab tedavisi verilmemelidir. Eldeki veriler, başlangıç infüzyonundan sonra 6 hafta içinde cevap vermeyen hastalara daha fazla infliximab tedavisi uygulanmasını desteklememektedir.

İnfliximab ile indüksiyon rejimine başta yanıt veren ancak yanıtı kaybeden hastalardaki sınırlı veriler, bazı hastalarda doz arttırımı ile tekrar yanıt alınabileceğine işaret etmektedir (bkz Bölüm 5.1). Doz ayarlamasından sonra terapötik faydaya dair kanıt görülmeyen hastalarda tedaviye devam edilmesi dikkatle yeniden değerlendirilmelidir.

Fistülizan, Aktif Crohn Hastalığı

İdame terapisi olarak subkütan uygulanan REMSİMA ile ilk tedaviye intravenöz infüzyonların en son uygulamasının ardından 4 hafta geçtikten sonra başlanmalıdır. Subkütan REMSİMA formülasyonu ile tedaviye başlanmadan önce 5 mg/kg dozda 2 hafta arayla 2 intravenöz infliximab infüzyonu verilmelidir ve ikinci infüzyondan 4 hafta sonra 5 mg/kg dozda ilave bir intravenöz infliximab infüzyonu verilebilir. Subkütan REMSİMA formülasyonunun tavsiye edilen idame dozu her 2 haftada bir verilen 120 mg'dır. Eğer bir hasta intravenöz infliximabın

yükleme dozlarının ardından yanıt vermiyor ise ilave infliximab tedavisi verilmemelidir. Eldeki veriler, başlangıç infüzyonundan sonra 14 hafta içinde cevap vermeyen hastalara daha fazla infliximab tedavisi uygulanmasını desteklememektedir.

İnfliximab ile indüksiyon rejimine başta yanıt veren ancak yanıtı kaybeden hastalardaki sınırlı veriler, bazı hastalarda doz arttırımı ile tekrar yanıt alınabileceğine işaret etmektedir (bkz Bölüm 5.1). Doz ayarlamasından sonra terapötik faydaya dair kanıt görülmeyen hastalarda tedaviye devam edilmesi dikkatle yeniden değerlendirilmelidir.

Crohn hastalığında, hastalığın bulgu ve semptomları yeniden ortaya çıkarsa tekrar uygulama konusunda deneyim sınırlıdır ve tedaviye devam etme konusundaki alternatif stratejilerin yarar/zararı üzerine karşılaştırmalı veriler eksiktir.

Ülseratif Kolit

İdame terapisi olarak subkütan uygulanan REMSİMA ile ilk tedaviye intravenöz infüzyonların en son uygulamasının ardından 4 hafta geçtikten sonra başlanmalıdır. Subkütan REMSİMA formülasyonu ile tedaviye başlanmadan önce 5 mg/kg dozda 2 hafta arayla 2 intravenöz infliximab infüzyonu verilmelidir ve ikinci infüzyondan 4 hafta sonra 5 mg/kg dozda ilave bir intravenöz infliximab infüzyonu verilebilir. Subkütan REMSİMA formülasyonunun tavsiye edilen idame dozu her 2 haftada bir verilen 120 mg'dır.

Mevcut veriler klinik yanıta çoğunlukla 14 haftalık tedavi içinde ulaşıldığını düşündürmektedir (bkz. Bölüm 5.1). Bu süre içinde tedavi yararının kanıtları görülmeyen hastalarda tedaviye devam konusu dikkatle gözden geçirilmelidir.

Ankilozan Spondilit

5 mg/kg dozda 2 hafta arayla verilen iki intravenöz infliximab infüzyonunun en son uygulamasının ardından 4 hafta geçtikten sonra REMSİMA 120 mg dozda subkütan enjeksiyon idame tedavisi olarak uygulanmaya başlanmalıdır. Subkütan REMSİMA formülasyonunun tavsiye edilen dozu her 2 haftada bir verilen 120 mg'dır. Eğer bir hasta 6 haftada (2 intravenöz infüzyondan sonra) yanıt vermiyorsa, infliximab ile ilave tedavi verilmemelidir.

Psöriyatik Artrit

5 mg/kg dozda 2 hafta arayla verilen iki intravenöz infliximab infüzyonunun en son uygulamasının ardından 4 hafta geçtikten sonra REMSİMA 120 mg dozda subkütan enjeksiyon idame tedavisi olarak uygulanmaya başlanmalıdır. REMSİMA deri altı formülasyonu için önerilen idame dozu her 2 haftada bir 120 mg'dır.

Psöriyazis

5 mg/kg dozda 2 hafta arayla verilen iki intravenöz infliximab infüzyonunun en son uygulamasının ardından 4 hafta geçtikten sonra REMSİMA 120 mg dozda subkütan enjeksiyon idame tedavisi olarak uygulanmaya başlanmalıdır. Eğer bir hasta 14 haftadan sonra (2 intravenöz infüzyon ve 5 subkütan enjeksiyon) yanıt göstermiyorsa infliximab ile ilave tedavi verilmemelidir.

Crohn Hastalığı ve Romatoid Artrit için tedavinin tekrarlanması

İntravenöz infliximab deneyimlerine göre, bulgu ve semptomların tekrarlaması durumunda, infliximab son uygulamayı izleyen 16 hafta içinde, tekrar uygulanabilir. İntravenöz formülasyon ile yapılan klinik çalışmalarda gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları yaygın değildir ve 1 yıldan daha az infliximabsız geçen dönemlerden sonra gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8). 16 haftadan daha fazla infliximabsız intervallerden sonra tekrar uygulamasının güvenliliği ve etkililiği henüz gösterilmemiştir. Bu durum hem Crohn hastaları hem de romatoid artit hastaları için geçerlidir.

Ülseratif Kolit'te tedavinin tekrarlanması

İntravenöz infliximab deneyimlerinde, her 8 haftada bir yapılan uygulama dışında, tedavinin tekrarlanmasının güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8).

Ankilozan Spondilit'te tedavinin tekrarlanması

İntravenöz infliximab deneyimlerinde, her 6 - 8 haftada bir yapılan uygulama dışında, tedavinin tekrarlanmasının güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8).

Psöriyatik Artrit'te tedavinin tekrarlanması

İntravenöz infliximab deneyimlerinde, her 8 haftada bir yapılan uygulama dışında, tedavinin tekrarlanmasının güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8).

Psöriyazis'te tedavinin tekrarlanması

Psöriyazis tedavisinin 20 hafta aradan sonra tek bir intravenöz infliximab dozu ile tekrarlanmasından elde edilen kısıtlı deneyim, başlangıç indüksiyon rejimi ile karşılaştırıldığında, etkililikte azalmayı ve hafif ve orta infüzyon reaksiyonlarında daha yüksek insidansı göstermektedir (bkz. Bölüm 5.1).

Hastalık alevlenmesinin ardından yeni bir indüksiyon rejimiyle yeniden intravenöz infliximab tedavisi uygulamasından elde edilen sınırlı deneyim, ciddi reaksiyonlar da dahil olmak üzere infüzyon reaksiyonları açısından 8 haftalık intravenöz infliximab idame tedavisine kıyasla daha yüksek insidans ortaya koymuştur (bkz. Bölüm 4.8).

Çapraz endikasyonlarda tedavinin tekrarlanması

İdame tedavisine ara verilmesi ve tedaviye yeniden başlanmasının gerekmesi durumunda, intravenöz infliximab ile yeniden indüksiyon rejiminin kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.8). Bu durumda intravenöz infliximab tek doz olarak yeniden başlatılmalı ve intravenöz infliximabın son uygulamasından 4 hafta sonra yukarıda açıklanan subkütan infliximab idame dozu önerileriyle devam edilmelidir.

Çapraz endikasyonlarda REMSİMA'nın subkütan formülasyonuna veya REMSİMA'nın subkütan formülasyonundan geçiş

İdame tedavi için intravenöz REMSİMA formülasyonundan subkütan REMSİMA formülasyonuna geçiş yapılırken, infliximabın intravenöz infüzyonunun son planlanan uygulamasında subkütan formülasyon uygulanabilir.

8 haftada bir uygulanan infliximabın intravenöz infüzyonunu romatoid artrit için 3 mg/kg ve Crohn hastalığı için 5 mg/kg'dan daha yüksek dozda alan hastalarda REMSİMA'nın subkütan formülasyonuna geçiş konusunda yeterli veri yoktur.

Hastaların subkütan formülasyondan intravenöz REMSİMA formülasyonuna geçişleri konusunda bilgi yoktur.

Kaçırılan doz

Hastalara subkütan REMSİMA formülasyonunun bir dozunu kaçırırlarsa, bu olay atlanan dozdan 7 gün içerisinde olmuşsa kaçırılan dozu ivedilikle almaları ve sonrasında orijinal doz takvimine uymaları söylenmelidir. Eğer doz 8 gün veya daha uzun süre gecikmişse hastalara kaçırılan dozu atlamaları ve takvime göre alınacak olan bir sonraki doza kadar beklemeleri ve sonrasında orijinal doz takvimine uymaları söylenmelidir.

Uygulama şekli

REMSİMA 120 mg kullanıma hazır enjektörde veya kullanıma hazır kalemde enjeksiyonluk çözelti yalnızca subkütan enjeksiyon ile uygulanır. Uygulama talimatlarının tamamı, kullanma talimatı içerisinde yer almaktadır. İlk iki intravenöz infüzyon için; hastalara infüzyon öncesinde bir antihistamin, hidrokortizon ve/veya parasetamol uygulanması gerekebilir ve özellikle daha önceden infüzyonla ilişkili reaksiyonların ortaya çıkmış olması durumunda olmak üzere, infüzyonla ilişkili reaksiyonlara ilişkin riski azaltmak amacıyla infüzyon hızı yavaşlatılabilir (bkz. bölüm 4.4). Hekimin, ilk subkütan enjeksiyon uygulandıktan sonra herhangi bir sistemik enjeksiyon reaksiyonu ya da lokal enjeksiyon yeri reaksiyonu bakımından hastaların uygun şekilde takip edilmelerini sağlaması gerekmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

İnfliximab, bu hasta popülasyonlarında araştırılmamıştır. Herhangi bir doz önerisinde bulunulamaz (bkz. bölüm 5.2)

Pediyatrik popülasyon:

Subkütan REMSİMA tedavisinin 18 yaş altı çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir. Bu nedenle, subkütan REMSİMA kullanımı yalnızca yetişkinlerde önerilmektedir.

Geriyatrik Popülasyon:

Yaşlı hastalar

Yaşlı hastalarda infliximab ile özel çalışmalar yapılmamıştır. İnfliximabın intravenöz formülasyonları ile klinik çalışmalarda klerens veya dağılım hacmi açısından yaşa bağlı önemli bir fark gözlenmemiştir ve subkütan formülasyon ile aynısı beklenmektedir. Doz ayarlaması gerekmez (bkz. Bölüm 5.2). İnfliximabın yaşlı hastalarda güvenliliği ile ilgili daha fazla bilgi için bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8.

4.3 Kontrendikasyonlar

- İnfliximaba (bkz. Bölüm 4.8), ilacın bileşenlerinden herhangi birine ya da diğer fare proteinlerine karşı aşırı duyarlılık
- Tüberküloz ya da sepsis, apseler ve fırsatçı enfeksiyonlar gibi ciddi enfeksiyonları olan hastalar (bkz. Bölüm 4.4)
- Orta derecede ya da ciddi kalp yetmezliği olan hastalar (New York Kalp Birliği - NYHA-sınıf III/IV) (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İzlenebilirlik

Biyobenzer tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini arttırmak için, uygulanan ürünün ticari adı ve seri numarası açıkça kaydedilmelidir.

Diğer tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi REMSİMA için de potansiyel immünojenisite riski söz konusudur.

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

Sistemik enjeksiyon reaksiyonu/ lokal enjeksiyon yeri reaksiyonu/hipersensitivite (aşırı duyarlılık)

İnfliximab sistemik enjeksiyon reaksiyonları, anafilaktik şok ve gecikmiş hipersensitivite reaksiyonlarıyla ilişkilendirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Anafilaktik reaksiyonlar dahil akut infüzyon reaksiyonları infliximab uygulaması sırasında (birkaç saniye içinde) veya sonrasındaki birkaç saat içinde gelişebilir. Akut infüzyon reaksiyonları meydana gelirse, hemen tıbbi yardım alınmalıdır. Bu nedenle, ilk intravenöz uygulamalar, adrenalin, antihistaminikler, kortikosteroidler ve yapay solunum cihazı gibi acil durum ekipmanlarının hazır bulundurulduğu bir yerde yapılmalıdır. Hafif ve geçici etkileri önlemek için hastalar önceden antihistaminik, hidrokortizon ve/veya parasetamol gibi ilaçlarla tedavi edilebilir.

Enjeksiyon yeri ile sınırlı olmakla birlikte, çoğunlukla hafif ila orta şiddetli yapıda olan lokal enjeksiyon yeri reaksiyonları şunlardır: eritem, ağrı, kaşıntı, şişkinlik, endürasyon, morarma, hematom, ödem, soğukluk, parestezi, hemoraji, irritasyon, döküntü, ülser, ürtiker, uygulama yerinde veziküller ve kabuklanma olaylarının subkütan infliximab tedavisiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu reaksiyonların çoğu subkütan enjeksiyondan sonra hemen ya da 24 saat içinde ortaya çıkabilir. Bu reaksiyonların çoğu herhangi bir tedavi uygulanmaksızın kendiliğinden düzelmiştir.

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

Klinik çalışmalarda gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları rapor edilmiştir. Eldeki veriler infliximab kullanılmayan sürenin uzamasıyla gecikmiş aşırı duyarlılık riskinin de arttığını ortaya koymaktadır. Hastalara herhangi bir gecikmiş advers reaksiyon yaşamaları durumunda hemen tıbbi tavsiye almaları söylenmelidir (bkz. Bölüm 4.8). Hastalar uzun bir süreden sonra tekrar tedavi ediliyorsa, gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonlarının belirti ve semptomları açısından yakından izlenmelidir.

<u>Enfeksiyonlar</u>

Hastalar, infliximab tedavisinden önce, tedavi sırasında ve tedaviden sonra, tüberkülozun da aralarında bulunduğu enfeksiyonlar açısından yakından izlenmelidir. İnfliximabın eliminasyonu altı aya kadar uzayabildiği için, hastaların bu dönemde yakından izlenmeleri

önem taşımaktadır. Hastada şiddetli bir enfeksiyon ya da sepsis gelişmesi durumunda infliximab tedavisine son verilmelidir.

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

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

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

TNF-blokörleri kullanan hastalar ciddi enfeksiyonlara karşı daha duyarlıdır.

İnfliximab ile tedavi edilen hastalarda, tüberküloz, sepsis ve pnömoniyi içeren bakteriyel enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlar, invazif fungal enfeksiyonlar ve diğer fırsatçı enfeksiyonlar gözlenmiştir. Bu enfeksiyonlardan bazıları ölümcül olmuştur; > %5 mortalite oranıyla en sık rapor edilen fırsatçı enfeksiyonlar arasında pnömosistoz, kandidiyaz, listeriyoz ve aspergilloz yer almıştır.

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

Tüberküloz

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

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

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

İnaktif tüberküloz kuşkusu olması halinde, tüberküloz tedavisinde uzman olan bir hekime danışılmalıdır. Aşağıdaki tüm durumlarda, infliximab tedavisinin fayda/risk dengesi, çok dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

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

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

Antitüberküloz tedavi kullanımı, latent ve aktif tüberküloz anamnezi veren ve yeterli bir tedavi kürünün uygulandığı doğrulanamayan hastalarda da infliximab tedavisine başlanmadan önce düşünülmelidir.

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

Tüm hastalar infliximab tedavisi sırasında ya da sonrasında tüberküloz belirti/semptomlarının ortaya çıkması halinde (inatçı öksürük, tükenmişlik/kilo kaybı, düşük derecede ateş gibi) doktora başvurmaları konusunda bilgilendirilmelidir.

İnvazif fungal enfeksiyonlar

İnfliximab ile tedavi edilen hastalar ciddi bir sistemik hastalık geliştirirlerse aspergilloz, kandidiyaz, pnömosistoz, histoplazmoz, koksidioidomikoz veya blastomikoz gibi invazif bir fungal enfeksiyondan şüphelenilmeli ve bu hastalar araştırılırken erken aşamada invazif fungal enfeksiyonların tanı ve tedavisinde deneyimli bir hekime danışılmalıdır.

İnvazif fungal enfeksiyonlar lokalize hastalık yerine dissemine olabilir ve aktif enfeksiyonu olan bazı hastalarda antijen ve antikor testleri negatif olabilir. Tanı tetkikleri yürütülürken hem şiddetli fungal enfeksiyon riski hem de antifungal tedavinin riskleri hesaba katılarak uygun bir ampirik antifungal tedavi düşünülmelidir.

Histoplazmoz, koksidioidomikoz veya blastomikoz gibi invazif fungal enfeksiyonların endemik olduğu bölgelerde yaşamış veya bu bölgelere seyahat etmiş hastalara infliximab tedavisini başlatmadan önce infliximab tedavisinin faydaları ve riskleri dikkatlice değerlendirilmelidir.

Fistülizan Crohn hastalığı

Akut süpüratif fistülleri olan fistülizan Crohn hastalarında, özellikle apse olmak üzere muhtemel bir enfeksiyon kaynağı ekarte edilmediği sürece infliximab tedavisine başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Hepatit B (HBV) reaktivasyonu

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

İnfliximab tedavisine başlanmadan önce hastalara HBV enfeksiyonu için test yapılmalıdır. HBV enfeksiyonu için yapılan testi pozitif sonuç veren hastalara, hepatit B tedavisinde uzmanlaşmış bir hekime danışılması tavsiye edilir. İnfliximab tedavisine ihtiyaç duyan HBV taşıyıcıları, aktif HBV enfeksiyonunun belirtileri ve semptomları açısından tedavi süresince ve tedavinin sona ermesini izleyen birkaç ay boyunca yakından izlenmelidir. HBV taşıyıcısı olan hastalarda HBV reaktivasyonunu önlemek amacıyla TNF-antagonistleriyle birlikte anti-viral tedavi uygulanmasıyla ilişkili yeterli veri mevcut değildir. HBV reaktivasyonu gerçekleşen

hastalarda infliximab tedavisi durdurulmalı ve uygun destek tedavisiyle birlikte etkili anti-viral tedaviye başlanmalıdır.

Hepatobiliyer olaylar

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

TNFα inhibitörü ve anakinranın birlikte kullanılması

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

TNFα inhibitörü ve abataseptin birlikte kullanılması

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

Diğer biyolojik tedavi ajanlarıyla eş zamanlı uygulama

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

Hastalığı modifiye edici biyolojik anti-romatizmal ilaçlar arasında geçiş

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

Aşılamalar

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

ASPIRE çalışmasında, romatoid artriti olan 90 yetişkin hastanın oluşturduğu bir alt grupta, her tedavi grubunda (metotreksat artı: plasebo [n = 17], 3 mg/kg infliximab [n = 27] veya 6 mg/kg infliximab [n = 46]) benzer oranda hastanın polivalan pnömokok aşısına karşı titreleri efektif olarak iki-kat artmıştır, bu da infliximabın T-hücreden bağımsız hümoral immün yanıtlar ile etkileşmediğine işaret etmektedir. Ancak, çeşitli endikasyonlarda (örn. romatoid artrit, psöriyazis, Crohn hastalığı) yayınlanmış çalışmalar, infliximab dahil anti-TNF terapi ile tedavi

esnasında uygulanan canlı olmayan aşıların, anti-TNF terapi uygulanmayan hastalardakine kıyasla, daha düşük seviyede immün yanıt ortaya çıkardığını önermektedir.

Canlı aşılar/terapötik enfeksiyon ajanları

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

Bebeğin rahim içinde maruziyeti

İnfliximaba rahim içindeyken maruz kalan bebeklerde, doğumdan sonra Bacillus Calmette-Guérin (BCG) aşısının uygulanmasından sonra dissemine BCG enfeksiyonuna bağlı ölümcül sonuç bildirilmiştir. İnfliximaba rahim içindeyken maruz kalan bebeklere canlı aşılar uygulanmadan önce, doğumdan sonra en az on iki ay beklenmesi tavsiye edilir (bkz. Bölüm 4.6). İnfliximabın bebek serumundaki seviyeleri tespit edilemiyorsa veya infliximab uygulaması hamileliğin ilk trimesteri ile sınırlıysa, ve bebek için net bir klinik fayda varsa, canlı bir aşının daha erken bir zamanda uygulanması düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.6).

Bebeğin anne sütüyle maruziyeti

İnfliximab kullanan annenin sütüyle beslenen bebeğe canlı aşı uygulanması, bebeğin infliximab serum seviyeleri saptanılamayacak seviyelerde olmadıkça önerilmez (bkz. Bölüm 4.6).

Terapötik enfeksiyöz ajanlar

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

Otoimmün süreçler

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

Nörolojik olaylar

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

Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar

TNF blokör ajanlarla yapılan klinik çalışmaların kontrollü bölümlerinde, kontrol hastalarıyla karşılaştırıldığında, bir TNF-blokör ilaç alan hastalar arasında lenfomayı da içeren daha fazla malignite vakası gözlemlenmiştir. İnfliximab ile onaylanmış tüm endikasyonlarda yürütülen klinik araştırmalarda, infliximab ile tedavi edilen hastalarda lenfoma oluşumu seyrek fakat lenfoma insidansı genel popülasyonda beklenenden daha yüksek bulunmuştur. Pazarlama sonrası dönemde bir TNF-antagonistiyle tedavi edilen hastalarda lösemi vakaları rapor

edilmiştir. Uzun süredir devam eden, yüksek düzeyde aktif enflamatuvar hastalığı olan romatoid artrit hastalarında, risk değerlendirmesini zorlaştıran artmış lösemi ve lenfoma riski geçmişi vardır.

Orta derecede - şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) olan hastalarda infliximab kullanımının değerlendirildiği bir eksploratuvar klinik çalışmada, infliximab ile tedavi edilen hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha fazla malignite bildirilmiştir. Tüm hastalarda yoğun sigara kullanımı öyküsü vardı. Yoğun sigara kullanımı nedeniyle malignite riski artmış durumdaki hastalarda tedavi düşünülürken dikkatli olunmalıdır.

Mevcut bilgilere göre, bir TNF-blokör ajanla tedavi edilen hastalarda lenfoma veya diğer malignitelerin gelişimi için risk dışlanamaz (bkz. Bölüm 4.8). Malignite öyküsü olan hastalarda, TNF-blokör bir ilaçla tedavi düşünülürken ya da malignite gelişen hastalarda tedavinin devam ettirilmesi düşünülürken dikkatli davranılmalıdır.

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

Subkütan uygulama 18 yaşın altındaki çocuklarda endike olmasa da, pazarlama sonrası dönemde infliximab dahil TNF-blokör ajanlarla tedavi edilen (tedavi başlangıcında yaş ≤18) çocuklar, adolesanlar ve genç yetişkinlerde (22 yaşına kadar), ölümcül olan maligniteler bildirilmiştir. Bu vakaların yaklaşık yarısını lenfomalar oluşturmuştur. Diğer vakalar farklı malignitelerin çeşitli tiplerini temsil etmiş ve genellikle bağışıklığın baskılanmasıyla ilişkili nadir görülen maligniteleri içermiştir. TNF-blokörler ile tedavi edilen hastalarda malignite gelişimi riski dışlanamaz.

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

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

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

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

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

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

Kalp yetmezliği

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

Hematolojik reaksiyonlar

İnfliximab dahil olmak üzere TNF-blokörleri alan hastalarda pansitopeni, lökopeni, nötropeni ve trombositopeni rapor edilmiştir. Tüm hastalara kan diskrazilerini akla getiren semptom ve işaretleri fark ettiklerinde (örn., inatçı ateş, morluklar, kanama, ciltte solukluk) derhal bir hekime başvurmaları söylenmelidir. Doğrulanmış, önemli hematolojik anormallikleri olan hastalarda infliximab tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Diğer

Artroplasti dahil cerrahi prosedürler uygulanan hastalarda infliximab tedavisinin güvenlilik deneyimi sınırlıdır. Cerrahi bir prosedür planlanırken infliximabın uzun yarılanma ömrü dikkate alınmalıdır. İnfliximab alan bir hasta cerrahi operasyona ihtiyaç duyarsa, hasta enfeksiyöz - komplikasyonlar yönünden yakından izlenmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.

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

Özel popülasyonlar

Geriyatrik popülasyon

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

Pediyatrik popülasyon

Subkütan REMSİMA tedavisinin 18 yaş altı çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir. Bu nedenle, subkütan REMSİMA kullanımı yalnızca yetişkinlerde önerilmektedir.

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

Bu tıbbi ürün her 1 mL'sinde (her 120 mg dozda) 45 mg sorbitol içerir. Nadir kalıtımsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

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

Kortikosteroidler infliximabın farmakokinetiğine klinik olarak anlamlı derecede etki etmiyor gözükmektedir.

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

Canlı aşıların, infliximab tedavisiyle aynı zamanda uygulanması önerilmez. İnfliximaba rahim içerisindeyken maruz kalan bebeklere doğumdan sonra 12 ay boyunca canlı aşı uygulanmaması tavsiye edilir. İnfliximabın bebek serumundaki seviyeleri tespit edilemiyorsa veya infliximab uygulaması hamileliğin ilk trimesteri ile sınırlıysa ve bebek için net bir klinik fayda varsa, canlı bir aşının daha erken bir zamanda uygulanması düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.4)

Anne infliximab kullanırken emzirilen bir bebeğe canlı aşı uygulanması, bebeğin infliximab serum seviyeleri saptanılamayacak seviyelerde olmadıkça önerilmez (bkz. bölüm 4.4 ve 4.6).

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

Kuzey Avrupa'da yürütülen bir gözlemsel çalışmada, gebelik esnasında infliximaba maruz kalan kadınlarda (immünomodülatörler / kortikosteroidler ile birlikte veya bunlar olmaksızın, 270 gebelik), yalnızca immünomodülatörler ve/veya kortikosteroidlere maruz kalan kadınlara (6.460 gebelik) kıyasla sezaryen doğum (1,50, 1,14-1,96; p = 0,0032), erken doğum (1,48, 1,05-2,09; p = 0,024), gestasyon yaşına göre küçük bebek (2,79, 1,54-5,04; p = 0,0007) ve düşük doğum ağırlığı (2,03, 1,41-2,94; p = 0,0002) riskinde artış (Olasılık Oranı, %95 GA; p-değeri) gözlenmiştir. İnfliximaba maruz kalmanın ve/veya altta yatan hastalığın şiddetinin bu sonuçların ortaya çıkmasındaki potansiyel etkisi tam olarak bilinmemektedir.

TNFα'yı inhibe etmesi nedeniyle, gebelik döneminde uygulanan infliximab yenidoğanda normal immün yanıtları etkileyebilir. Fare TNFα'sının fonksiyonel aktivitesini seçici olarak inhibe eden bir analog antikor kullanılarak farelerde yürütülen bir gelişim toksisitesi çalışmasında, anneye yönelik toksisite, embriyotoksisite veya teratojeniteye dair bir bulgu saptanmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

Mevcut klinik deneyim sınırlıdır. İnfliximab, gebelik süresince sadece açıkça gerekliyse kullanılmalıdır.

İnfliximab plasentadan geçer ve bebeklerin serumunda doğumdan sonra 12 aya kadar tespit edilmiştir. İnfliximaba rahim içerisinde maruz kaldıktan sonra bebekler, ölümcül olabilen ciddi dissemine enfeksiyon dahil, artmış enfeksiyon riski taşıyabilirler. Rahimdeyken infliximaba maruz kalan bebeklere canlı aşıların (örn., BCG aşısı) uygulanması, doğumdan en az 12 ay sonrasına kadar önerilmez (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.5). İnfliximabın bebek serumundaki seviyeleri tespit edilemiyorsa veya infliximab uygulaması hamileliğin ilk trimesteri ile sınırlıysa ve bebek için net bir klinik fayda varsa, canlı bir aşının daha erken bir zamanda uygulanması düşünülebilir. Agranülositoz vakaları da raporlanmıştır (bkz. Bölüm 4.8).

Laktasyon dönemi

Yayınlanmış literatürlerden elde edilen sınırlı veri, infliximabın anne sütünde maternal serum seviyelerinin en fazla %5'i olacak kadar düşük konsantrasyonlarda tespit edildiğini göstermektedir. Ayrıca infliximab anne sütü yoluyla infliximaba maruz kalınması sonrasında bebeklerin serumunda tespit edilmiştir. İnfliximabın büyük kısmı gastrointestinal sistemde yıkıldığı için anne sütüyle beslenen bebekte sistemik maruziyetin düşük olması beklense de, annesi infliximab alan ve anne sütüyle beslenen bir bebeğe canlı aşı uygulaması bebeğin infliximab serum seviyeleri saptanılamayacak seviyelerde olmadıkça önerilmez. Laktasyon döneminde infliximab kullanımı düşünülebilir.

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Klinik araştırmalarda en yaygın rapor edilen istenmeyen ilaç reaksiyonu, kontrol hastalarındaki %16,5'e kıyasla infliximab ile tedavi edilen hastaların %25,3'ünde görülen üst solunum yolu enfeksiyonu olmuştur. İnfliximab için rapor edilen TNF-blokörleri kullanımıyla ilişkili en ciddi istenmeyen etkiler hepatit B virüsü reaktivasyonu, konjestif kalp yetmezliği (KKY), ciddi enfeksiyonlar (sepsis, fırsatçı enfeksiyonlar ve tüberküloz dahil), serum hastalığı (gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları), hematolojik reaksiyonlar, sistemik lupus eritematozus/lupus benzeri sendrom, demiyelinizan bozukluklar, hepatobiliyer olaylar, lenfoma, hepatosplenik T-hücreli lenfoma, lösemi, Merkel hücre karsinomu, melanom, sarkoidoz/sarkoid-benzeri reaksiyon, intestinal veya perianal apse (Crohn hastalığında) ve ciddi infüzyon reaksiyonlarını içerir (bkz. Bölüm 4.4).

Subkütan REMSİMA formülasyonunun aktif romatoid artrit (subkütan infliximab grubu ve intravenöz infliximab grubu için sırasıyla 168 ve 175 hastada değerlendirilmiştir), aktif Crohn hastalığı (subkütan infliximab grubu, intravenöz infliximab grubu ve plasebo gurubu için için sırasıyla 297, 38 ve 105 hastada değerlendirilmiştir) ve aktif ülseratif kolit (subkütan infliximab grubu, intravenöz infliximab grubu ve plasebo grubu için sırasıyla 334, 40 ve 140 hastada değerlendirilmiştir) hastaları ile belirlenen güvenlilik profili, intravenöz formülasyona ilişkin güvenlilik profili ile genel olarak benzerdir.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Tablo 1'de klinik çalışmalarda ayrıca pazarlama sonrası deneyimlerde bildirilen ve bazıları ölümle sonuçlanmış olan advers reaksiyonlar listelenmektedir. Sistem organ sınıfları altında advers ilaç reaksiyonları, sıklık başlıklarına göre şöyle gösterilmektedir: çok yaygın (≥1/10); yaygın (1/100 ile 1/10 arasında); yaygın olmayan (1/1,000 ile 1/100 arasında), seyrek (1/10,000 ile 1/1,000 arasında); çok seyrek (<1/10,000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her sıklık grubunda yer alan istenmeyen etkiler; ciddiyet derecesi en fazla olandan en az olana doğru sıralanmıştır.

Tablo 1
İnfliximab ile Klinik Çalışmalarda ve Pazarlama Sonrası Deneyimlerde İstenmeyen Etkiler

Enfeksiyonlar ve infestasyonlar	
Çok yaygın:	Viral enfeksiyon (örn. influenza, herpes virüs enfeksiyonu, COVID-19*).
Yaygın:	Bakteriyel enfeksiyonlar (örn. sepsis, selülit, apse).
Yaygın olmayan:	Tüberküloz, fungal enfeksiyon (örn. kandidiyaz, onikomikoz).
Seyrek:	Menenjit, fırsatçı enfeksiyonlar (örn. invazif fungal enfeksiyonlar [pnömositoz, histoplazmoz, aspergilloz, koksidioidomikoz, kriptokokkoz, blastomikoz], bakteriyel enfeksiyonlar [atipik mikobakteriyel, listeriyoz, salmonelloz] ve viral enfeksiyonlar [sitomegalovirüs]), parazitik enfeksiyonlar, hepatit B reaktivasyonu.
Bilinmiyor:	Aşıya bağlı yeni gelişen enfeksiyon (infliximaba rahim içinde maruz kalımdan sonra)*.
İyi ve kötü huylu ve belirtilmemiş neoplazmalar (kist ve polipler dahil olmak üzere)	
Seyrek:	Lenfoma, non-Hodgkin lenfoma, Hodgkin hastalığı, lösemi, melanom, servikal kanser.
Bilinmiyor:	Hepatosplenik T-hücreli lenfoma (esasen Crohn hastalığı ve ülseratif koliti olan adolesanlarda ve genç yetişkin erkeklerde), Merkel hücreli karsinom, Kaposi sarkomu.
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Yaygın:	Nötropeni, lökopeni, anemi, lenfadenopati.
Yaygın olmayan:	Trombositopeni, lenfopeni, lenfositoz.
Seyrek:	Agranülositoz (infliximaba rahim içindeyken maruz kalan bebekler dahil), trombotik trombositopenik purpura, pansitopeni, hemolitik anemi, idiyopatik trombositopenik purpura.
İmmün sistem hastalıkları	
Yaygın:	Alerjik respiratuvar semptom.
Yaygın olmayan:	Anafilaktik reaksiyonlar, lupus benzeri sendrom, serum hastalığı veya serum hastalığı benzeri reaksiyon.
Nadir	Anafilaktik şok, vaskülit, sarkoid-benzeri reaksiyon
Matabolizma ve beslenme hastalıkları	
Yaygın olmayan**:**	Dislipidemi**.**
Psikiyatrik hastalıklar	
Yaygın:	Depresyon, uykusuzluk.
Yaygın olmayan:	Amnezi, ajitasyon, konfüzyon, uyku hali, sinirlilik.
Seyrek:	Apati.
Sinir sistemi hastalıkları	
Çok yaygın:	Baş ağrısı.
Yaygın:	Vertigo, baş dönmesi, hipoestezi, parestezi.

Yaygın olmayan:	Nöbet, nöropati.
Seyrek:	Transvers miyelit, merkezi sinir sistemi demiyelinizan bozuklukları (multipl skleroz benzeri hastalık ve optik nörit), periferik demiyelinizan bozukluklar (örn. Guillain-Barré sendromu, kronik enflamatuvar demiyelinizan polinöropati ve multifokal motor nöropati).
Bilinmiyor:	İnfüzyonla yakın zamansal ilişkisi olan serebrovasküler olaylar.
Göz hastalıkları	
Yaygın	Konjonktivit.
Yaygın olmayan	Keratit, periorbital ödem, arpacık.
Nadir	Endoftalmit.
Bilinmiyor	İnfüzyonu izleyen 2 saat içerisinde ortaya çıkan, geçici görme kaybı.
Kardiyak hastalıklar	
Yaygın	Taşikardi, çarpıntı.
Yaygın olmayan	Kalp yetmezliğinin yeni başlaması veya şiddetlenmesi, aritmi, senkop, bradikardi.
Seyrek	Siyanoz, perikardiyal efüzyon.
Bilinmiyor	Miyokard iskemisi/miyokard enfarktüsü.
Vasküler hastalıklar	
Yaygın	Hipotansiyon, hipertansiyon, ekimoz, sıcak basması, yüzde kızarma.
Yaygın olmayan	Periferik iskemi, tromboflebit, hematom.
Seyrek	Dolaşım yetmezliği, peteşi, vazospazm.
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
Çok yaygın	Üst solunum yolu enfeksiyonu, sinüzit.
Yaygın	Alt solunum yolu enfeksiyonu (örn. bronşit, pnömoni), dispne, burun kanaması.
Yaygın olmayan	Pulmoner ödem, bronkospazm, plörezi, plevral efüzyon.
Seyrek	İnterstisyel akciğer hastalığı (hızla ilerleyen hastalık, akciğer fibrozisi ve pnömonit dahil).
Gastrointestinal hastalıklar	
Çok yaygın:	Karın ağrısı, bulantı.
Yaygın:	Gastrointestinal kanama, diyare, dispepsi, gastroözofageal reflü, kabızlık.
Yaygın olmayan	Bağırsak delinmesi, bağırsak stenozu, divertikülit, pankreatit, şeilit.
Hepatobiliyer hastalıklar	
Yaygın:	Anormal hepatik fonksiyon, transaminazlarda yükselme.
Yaygın olmayan:	Hepatit, hepatosellüler hasar, kolesistit.
Seyrek:	Otoimmün hepatit, sarılık.
Bilinmiyor:	Karaciğer yetmezliği.
Deri ve subkütan doku hastalıkları	
Yaygın:	Püstüler psöriyazis (esasen avuç içi ve ayak tabanları) dahil yeni başlayan veya kötüleşen psöriyazis, ürtiker, döküntü, kaşıntı, hiperhidroz, deri kuruluğu, fungal dermatit, egzama, alopesi.
Yaygın olmayan:	Büllöz erüpsiyon, sebore, rozasea, deri papillomu, hiperkeratoz, anormal deri pigmentasyonu.
Seyrek:	Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson Sendromu, eritem multiforme, füronküloz, lineer IgA büllöz dermatozu (LABD), akut jeneralize ekzantematöz püstülozis (AGEP), likenoid reaksiyonlar.

Bilinmiyor:	Dermatomiyozit semptomlarında kötüleşme.
Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Yaygın:	Artralji, miyalji, sırt ağrısı.
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	
Yaygın:	İdrar yolu enfeksiyonu.
Yaygın olmayan:	Piyelonefrit.
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	
Yaygın olmayan:	Vajinit.
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Çok yaygın:	İnfüzyona bağlı reaksiyon, ağrı.
Yaygın:	Göğüs ağrısı, yorgunluk, ateş, enjeksiyon yerinde reaksiyon, üşüme, ödem.
Yaygın olmayan:	İyileşme bozukluğu.
Seyrek:	Granülomatöz lezyon.
Araştırmalar	
Yaygın olmayan:	Otoantikor pozitifliği, kilo artışı[1].
Seyrek:	Anormal kompleman faktörü.
Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar	
Bilinmiyor	Prosedür sonrası komplikasyonlar (enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan komplikasyonlar dahil).

* SC uygulanan REMSİMA ile COVID-19 görülmüştür

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

[1] Tüm endikasyonlarda yetişkinlerde yapılan araştırmalar için kontrollü dönemin 12. ayında, plasebo uygulanan gönüllülerde 3,00 kg olan artışla karşılaştırıldığında, infliximabla tedavi edilen gönüllülerde medyan vücut ağırlığı artışının 3,50 kg olduğu saptanmıştır. Enflamatuvar bağırsak hastalığı endikasyonları için medyan vücut ağırlığı artışı, plasebo uygulanan gönüllülerdeki 3,00 kg'a kıyasla infliximabla tedavi edilen gönüllülerde 4,14 kg olmuştur; romatoloji endikasyonları için medyan vücut ağırlığı artışı ise plasebo uygulanan gönüllülerde 3,00 kg'a kıyasla infliximabla tedavi edilen gönüllülerde 3,40 kg olarak belirlenmiştir.

<u>*Seçilmiş advers ilaç reaksiyonlarının tanımı*</u>

Subkütan REMSİMA formülasyonunun uygulandığı yetişkin hastalarda sistemik enjeksiyon reaksiyonu ve lokal enjeksiyon yeri reaksiyonu

Metotreksat ile kombinasyon halinde uygulanan subkütan REMSİMA formülasyonunun güvenlilik profili, aktif romatoid artriti olan hastaların katılımıyla gerçekleştirilen Faz I/III paralel gruplu çalışmada değerlendirilmiştir. Güvenlilik popülasyonu, subkütan REMSİMA grubunda 168 hastayı ve intravenöz REMSİMA grubunda 175 hastayı içermiştir. Çalışmanın ayrıntıları için, bkz. Bölüm 5.1.

Sistemik enjeksiyon reaksiyonlarının (döküntü, kaşıntı, insidansı, sıcak basması, ödem) insidansı, subkütan REMSİMA grubunda 100 hasta-yılı başına 1,2 (6. Haftadan itibaren) ve intravenöz REMSİMA uygulamasından subkütan REMSİMA uygulamasına geçiş yapan grupta 100 hasta-yılı başına 2,1 (30. Haftadan itibaren) olarak belirlenmiştir. Tüm sistemik enjeksiyon reaksiyonları hafif ila orta seviyededir.

Lokal enjeksiyon yeri reaksiyonlarının (enjeksiyon yerinde eritem, ağrı, kaşıntı ve şişlik) insidansı, subkütan REMSİMA grubunda 100 hasta-yılı başına 17,6 hasta (6. haftadan itibaren) ve subkütan REMSİMA uygulamasına geçiş yapan grupta 100 hasta-yılı başına 21,4 hasta (30. haftadan itibaren) olarak belirlenmiştir. Bu reaksiyonların çoğu hafif ila orta şiddettedir ve herhangi bir tedavi uygulanmaksızın bir gün içinde kendiliğinden düzelmiştir.

Aktif Crohn hastalığı ve aktif ülseratif koliti olan hastalarda yapılan bir Faz I çalışma, aktif Crohn hastalığı olan hastalarda yapılan bir Faz III çalışma ve aktif ülseratif koliti olan hastalarda yapılan bir Faz III çalışmanın dahil edildiği birleştirilmiş analizde, güvenlilik popülasyonu REMSİMA subkütan (deri altına uygulama) tedavi grubundaki 631 hasta (aktif Crohn hastalığı olan 297 hasta ve aktif ülseratif koliti olan 334 hasta) ve plasebo grubundaki 245 hastadan (aktif Crohn hastalığı olan 105 gönüllü ve aktif ülseratif koliti olan 140 hasta) oluşmuştur. Çalışmaya ilişkin ayrıntılı bilgi için Bölüm 5.1'e bakınız.

Sistemik enjeksiyon reaksiyonlarının (ör. bulantı ve baş dönmesi) insidans oranı, REMSİMA subkütan tedavi grubunda 100 hasta yılı başına 3,56 hasta olarak saptanmıştır.

Lokal enjeksiyon yeri reaksiyonları (ör. enjeksiyon yerinde eritem, ağrı, pruritus, morarma) için insidans oranının REMSİMA subkütan tedavi grubunda 100 hasta yılı başına 8,68 hasta olduğu saptanmıştır. Bu reaksiyonların çoğu hafif-orta dereceli olarak değerlendirilmiş ve çoğunlukla herhangi bir tedavi uygulanmaksızın birkaç gün içinde spontan olarak düzelmiştir.

Pazarlama sonrası deneyimlerde, intravenöz infliximab uygulanması ile ilişkili olarak; laringeal/ faringeal ödem ve ciddi bronkospazm gibi anafilaksi benzeri reaksiyonlar ve nöbet vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). İnfliximab infüzyonu sırasında veya infüzyonu izleyen iki saat içerisinde gelişen geçici görme kaybı bildirilmiştir. Bazıları infliximab infüzyonları ile yakın zamansal ilişkili olan miyokard iskemisi/enfarktüsü ve aritmi olayları (bazıları ölümle sonuçlanan) bildirilmiştir; ayrıca infliximab infüzyonları ile yakın zamansal ilişkili olan serebrovasküler olaylar da bildirilmiştir.

Gecikmiş aşırı duyarlılık

Klinik çalışmalarda gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları yaygın değildir ve infliximab alınmayan 1 yıldan daha kısa sürede oluşmuştur. İntravenöz infliximab ile yapılan psöriyazis çalışmalarında gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonları tedavinin erken dönemlerinde ortaya çıkmıştır. Belirti ve bulgular arasında ateş ve/veya döküntü ile birlikte miyalji ve/veya artralji, bazı hastalarda ise kaşıntı, yüzde, elde veya dilde ödem, disfaji, ürtiker, boğaz ağrısı ve baş ağrısı yer almıştır.

İnfliximaba bir yıldan daha uzun süre ara verilmesinden sonra gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonlarının insidansına dair veriler yetersizdir ancak klinik çalışmaların sınırlı verileri infliximabsız dönemin uzamasıyla gecikmiş aşırı duyarlılık riskinde artışı ortaya koymaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

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

İmmünojenisite

İntravenöz formülasyon

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

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

İmmünojenisite analizleri tayin yöntemine özel olduğu için, bu bölümde raporlanan infliximaba karşı antikor insidansının diğer çalışmalarda raporlanan antikor insidansı ile kıyaslanması yanıltıcı olabilir.

Subkütan formülasyon

Romatoid artrit hastalarında, subkütan infliximabı takiben anti-infliximab antikor insidansının, intravenöz infliximab için belirlenenden daha yüksek olmadığı gösterilmiş olup etkililik (28 eklemde hastalık aktivitesi skoru [DAS28] ve Amerika Romatoloji Derneği %20 iyileşme kriterleri [ACR20] ile belirlenmiştir) ve güvenlilik profili üzerinde anlamlı herhangi bir etkisi olmamıştır.

İdame tedavisindeki Crohn hastaları ve ülseratif kolit hastalarında, intravenöz infliximab alanlara kıyaslandığında, subkütan infliximab alanlarda anti-infliximab antikor insidansı daha yüksek olmamıştır ve anti-infliximab antikorlarının etkililik (Crohn hastaları için CDAI skoru veya ülseratif kolit hastaları için kısmi Mayo skoru ile saptanan) ve güvenlilik üzerine anlamlı etkisi olmamıştır.

Enfeksiyonlar

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

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

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

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

Maligniteler ve lenfoproliferatif bozukluklar

5780 hastanın tedavi edildiği (5494 hasta yılını temsil eder) infliximab klinik çalışmalarında 5 lenfoma vakası ve 26 lenfoma dışı malignite vakası saptanmıştır; buna karşılık 941 hasta yılını temsil eden, plaseboyla tedavi edilen 1600 hastada hiç lenfoma vakası bildirilmemiş ve 1 lenfoma dışı malignite bildirilmiştir.

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

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

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

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

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

Kalp yetmezliği

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

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

Hepatobiliyer olaylar

Klinik çalışmalarda infliximab alan hastalarda ağır karaciğer hasarına progresyon olmaksızın ALT ve AST düzeylerinde hafif veya orta düzeyde yükselmeler gözlenmiştir. ALT'de ≥ 5 x ULN (normalin üst limiti) artışı gözlenmiştir (bkz. Tablo 2). Hem monoterapi şeklinde hem de diğer immünosupresif ajanlarla kombine olarak infliximab verilen hastalarda aminotransferazların düzeylerinde yükselmeler (AST'ye göre ALT'de daha sık) kontrollere göre daha yüksek oranda görülmüştür. Aminotransferaz anormalliklerinin çoğu geçici olmuş ancak az sayıda hastada uzun süreli yükselmeler görülmüştür. Genel olarak, ALT ve AST düzeylerinde yükselme görülen hastalar asemptomatiktir ve anormallikler, infliximab tedavisine devam edildiğinde, tedaviye ara verildiğinde veya birlikte uygulanan tedavi değiştirildiğinde azalmış veya düzelmiştir. Pazarlama sonrası takipte, infliximab alan hastalarda, bazıları otoimmün hepatit karakteri sergileyen sarılık ve hepatit vakaları rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Tablo 2
İntravenöz infliximab kullanılan klinik çalışmalarda artmış ALT aktivitesi gösteren hastaların oranı

Endikasyon	Hasta sayısı[3]		Medyan takip süresi (hft)[4]		≥ 3 x ULN		≥ 5 x ULN	
	plasebo	infliximab	plasebo	infliximab	plasebo	infliximab	plasebo	infliximab
Romatoid artrit[1]	375	1.087	58,1	58,3	%3.2	%3.9	%0.8	%0.9
Crohn hastalığı[2]	324	1.034	53,7	54,0	%2,2	%4,9	%0,0	%1,5
Ülseratif kolit	242	482	30,1	30,8	%1,2	%2,5	%0,4	%0,6
Ankilozan spondilit	76	275	24,1	101,9	%0,0	%9,5	%0,0	%3,6
Psöriyatik artrit	98	191	18,1	39,1	%0,0	%6,8	%0,0	%2,1
Plak psöriyazis	281	1.175	16,1	50,1	%0,4	%7,7	%0,0	%3,4

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

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

3 ALT yönünden değerlendirilen hastaların sayısı.

4 Medyan takip süresi tedavi edilen hastalar bazında değerlendirilir.

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Yaşlı hastalar (≥65 yaş)

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı

Toksik etkiler görülmeksizin 20 mg/kg'a kadar tekli intravenöz dozlar ve toksik etkiler görülmeksizin subkütan REMSİMA formülasyonu ile 240 mg'a kadar tekrarlı dozlar uygulanmıştır. REMSİMA doz aşımı için spesifik bir tedavi mevcut değildir. Doz aşımı durumunda hasta semptomatik olarak tedavi edilmeli ve gerekli durumlarda destekleyici önlemler alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

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

REMSİMA bir biyobenzer üründür.

Etki mekanizması

İnfliximab, tümör nekrozis faktör alfa'nın (TNFα) hem çözünebilen, hem de transmembranöz formlarına yüksek afinite ile bağlanan, ama lenfotoksin α'ya (TNFβ) bağlanmayan kimerik bir insan-fare kaynaklı monoklonal antikordur.

Farmakodinamik etkiler

Çeşitli *in vitro* biyolojik deneylerde infliximabın TNFα'nın fonksiyonel aktivitesini inhibe ettiği gösterilmiştir. İnfliximab, yapısal insan TNFα ekspresyonu sonucunda poliartrit gelişen transgenik farelerde hastalığı engellemiş ve hastalığın ortaya çıkmasından sonra uygulandığında, aşınmış eklemlerin iyileşmesini sağlamıştır. *In vivo* olarak infliximab, hızla insan TNFα'sı ile stabil kompleksler oluşturur; bu süreç TNFα'da biyoaktivite kaybıyla paralel gider.

Romatoid artritli hastaların eklemlerinde TNFα konsantrasyonlarının yükseldiği ve bunun hastalık aktivitesindeki artış ile korele olduğu bulunmuştur. Romatoid artritte infliximab ile tedavi, enflamatuvar hücrelerin eklemdeki enflamasyonlu bölgelere infiltrasyonunu azaltmasının yanı sıra hücresel adezyon, kimyasal madde çekimi ve doku degradasyonu olaylarına aracılık eden moleküllerin ekspresyonunu da azaltmıştır. İnfliximab tedavisinden sonra, hastalardaki serum interlökin 6 (IL-6) ve C reaktif protein (CRP) düzeylerinde başlangıca göre düşüş ve hemoglobin düzeyleri düşük olan romatoid artrit hastalarının hemoglobin düzeylerinde başlangıca göre artış görülmüştür. Ayrıca periferik kandaki lenfositlerde, tedavi edilmemiş hastaların hücrelerine kıyasla gerek sayı anlamında gerekse *in vitro* mitojenik stimülasyona karşı proliferatif yanıt olarak belirgin düşüşler görülmemiştir. Psöriyazis hastalarında, infliximab tedavisi epidermal enflamasyonda azalma ve psöriyatik plaklarda keratinosit farklılaşmasının normale dönmesi ile sonuçlanmıştır. Psöriyatik artritte, infliximab ile kısa süreli tedavi, sinoviyum ve psöriyatik derideki T-hücrelerinin ve kan damarlarının sayısını azaltmıştır.

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

Klinik etkililik ve güvenlilik

Yetişkinlerde romatoid artrit

İntravenöz formülasyon

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

Primer sonlanım noktaları, ACR kriterleriyle (ATTRACT için ACR20, ASPIRE için dönüm noktası ACR-N) değerlendirildiği şekilde belirti ve semptomlarda azalma, yapısal eklem hasarının önlenmesi ve fiziksel fonksiyonda iyileşme olmuştur. Belirti ve semptomlarda azalma hem hassas hem de şiş eklemlerin sayısında ve aşağıdaki 5 kriterden 3'ünde en az %20 iyileşme (ACR20) olarak tanımlanmıştır: (1) değerlendiricinin genel değerlendirmesi, (2) hastanın genel değerlendirmesi, (3) fonksiyonel/özürlülük ölçütü, (4) görsel analog ağrı ölçeği ve (5) eritrosit sedimantasyon hızı ya da C-reaktif protein. ACR-N de ACR20 ile aynı kriterler kullanılmaktadır; bunlar, şiş eklem sayısındaki, hassas eklem sayısındaki en düşük yüzde iyileşme ve ACR yanıtının geri kalan 5 bileşeninin medyan değeri alınarak hesaplanmaktadır.

Hem ellerde hem de ayaklarda yapısal eklem hasarı (erozyonlar ve eklem boşluğu daralması), toplam van der Heijde-modifiye Sharp skorunda (0-440) başlangıca kıyasla değişiklik ile ölçülmüştür. Hastaların fiziksel fonksiyonunda başlangıç skorlarına kıyasla zamana karşı meydana gelen ortalama değişikliği ölçmek için, Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ; ölçek 0-3) kullanılmıştır.

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

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

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

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

Tablo 3
54. Haftada ACR20, Yapısal Eklem Hasarı ve Fiziksel Fonksiyon Üzerindeki Etkiler – ATTRACT

		İnfliximab[b]				
	Kontrol[a]	3 mg/kg 8 haftada bir	3 mg/kg 4 haftada bir	10 mg/kg 8 haftada bir	10 mg/kg 4 haftada bir	Tüm infliximab[b]
ACR20 yanıtı saptanan hastalar/Değerlendirilen hastalar (%)	15/88 (%17)	36/86 (%42)	41/86 (%48)	51/87 (%59)	48/81 (%59)	176/340 (%52)
Toplam skor[d] (van der Heijde-modifiye Sharp skoru)						
Başlangıca kıyasla değişiklik (Ortalama ± SS[c])	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Medyan (Kartiller arası aralık)	4,0 (0,5,9,7)	0,5 (-1,5,3,0)	0,1 (-2,5,3,0)	0,5 (-1,5,2,0)	-0,5 (-3,0,1,5)	0,0 (-1,8,2,0)
Kötüleşme olmayan hastalar/Değerlendirilen hastalar (%)[c]	13/64 (%20)	34/71 (%48)	35/71 (%49)	37/77 (%48)	44/66 (%67)	150/285 (%53)
Başlangıca kıyasla zamana karşı HAQ değişikliği[e] (değerlendirilen hastalar)	87	86	85	87	81	339
Ortalama ± SS[c]	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

a kontrol = Tüm hastalarda, çalışmaya kaydedilmeden önce 6 ay boyunca stabil metotreksat dozlarıyla tedaviye karşın aktif RA bulunmaktaydı ve çalışma boyunca stabil dozlarda kalmaları gerekiyordu. Stabil dozlarda oral kortikosteroidlerin (≤10 mg/gün) ve/veya NSAEİ'lerin eşzamanlı kullanımına izin verilmiş ve folat takviyesi verilmiştir.
b tüm infliximab dozları metotreksat ve folat ile kombinasyon halinde verilmiş, bazıları kortikosteroidler ve/veya NSAİİ'ler kullanmıştır
c her bir infliximab tedavi grubu için kontrole karşı p<0.001
d daha büyük değerler, daha fazla eklem hasarını göstermektedir.
e HAQ = Sağlık Değerlendirme Anketi; daha büyük değerler daha az özürlülüğü göstermektedir.

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

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

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

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

	Plasebo + MTX	İnfliximab + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Birleşik olarak
Randomize edilen gönüllüler	282	359	363	722
Yüzde ACR iyileşmesi				
Ortalama ± SD[a]	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Toplam van der Heijde-modifiye Sharp skorunda başlangıca kıyasla değişiklik[b]				
Ortalama ± SD[a]	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Medyan	0,43	0,00	0,00	0,00
HAQ'da başlangıca göre – 30.haftadan 54.haftaya kadar geçen zamanda ortalama iyileşme[c]				
Ortalama ± SD[d]	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

a her bir infliximab tedavi grubu için kontrole karşı p<0,001
b daha büyük değerler, daha fazla eklem hasarını göstermektedir.
c HAQ = Sağlık Değerlendirme Anketi; daha büyük değerler daha az işlev kaybını göstermektedir.
d plasebo + MTX'e karşı, 3 mg/kg ve 6 mg/kg tedavi grupları için sırasıyla p = 0,030 ve <0,001

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

Subkütan formülasyon

Romatoid artrit hastalarında subkütan infliximabın etkililiği randomize, paralel gruplu bir pivot Faz I/III çalışmada değerlendirilmiş olup bu çalışma iki kısımdan oluşmaktadır: optimum subkütan infliximab dozunun belirlenmesine yönelik 1. Kısım ve intravenöz infliximab tedavisine kıyasla subkütan infliximabın etkililiği bakımından eş değer etkililiğin çift-kör ortamda gösterilmesine yönelik 2. Kısım.

Bu çalışmanın 2. Kısmında; 0. ve 2. Haftalarda intravenöz yolla 3 mg/kg'lık 2 REMSİMA dozu almak üzere kaydedilen 357 hasta arasından, 167 hasta 6. haftada ve 54. haftaya kadar her iki haftada bir subkütan yolla 120 mg REMSİMA almak üzere randomize edilirken, 176 hasta 6., 14. ve 22. haftalarda intravenöz yolla 3 mg/kg REMSİMA almak üzere randomize edilmiş ve sonrasında 30. haftada 54. Haftaya kadar 2 haftada bir kez 120 mg subkütan REMSİMA tedavisine geçiş yapmıştır. Metotreksat eş zamanlı olarak uygulanmıştır.

Çalışmanın primer sonlanım noktası, 22. haftada başlangıca göre elde edilen DAS28 (CRP) değişikliğine ilişkin tedavi farkıdır. Tedavi farkı tahmini, iki yanlı %95 güven aralığının [GA] karşılık gelen alt sınırı olan 0,02 birlikte (%95 GA: 0,02, 0,52) 0,27 olarak belirlenmiştir; bu değer subkütan REMSİMA formülasyonu ile intravenöz REMSİMA formülasyonunun eş değer etkili olduğunu gösteren -0,6 değerindeki önceden belirlenmiş eş değer etkililik marjından daha yüksektir.

Diğer etkililik sonlanım noktalarının analizi ile RA hastalarında intravenöz REMSİMA formülasyonuna kıyasla subkütan REMSİMA formülasyonuna ilişkin etkililik profilinin, 54. haftaya kadar DAS28 ölçeği (CRP ve ESR) ve ACR yanıtı ile ölçülen hastalık aktivitesi bakımından genel olarak benzer olduğu gösterilmiştir. DAS28 (CRP) ve DAS28 (ESR) için belirlenen ortalama skorlarda, her bir tedavi kolunda 54. haftaya kadar tüm zaman noktalarında başlangıçtan itibaren kademeli azalma görülmüştür (sırasıyla bkz. Tablo 5 ve Tablo 6).

Tablo 5
Gerçek DAS28 (CRP ve ESR) Değerleri Ortalaması (SD)

	DAS28 (CRP)		**DAS28 (ESR)**	
Vizit	**REMSİMA IV 3 mg/kg[b] (N=174)**	**REMSİMA SC 120 mg (N=165)**	**REMSİMA IV 3 mg/kg[b] (N=174)**	**REMSİMA SC 120 mg (N=165)**
Başlangıç	5,9 (0,8)	6,0 (0,8)	6,6 (0,8)	6,7 (0,8)
6. Hafta	4,1 (1,2)	4,0 (1,2)	4,8 (1,3)	4,6 (1,2)
22. Hafta	3,5 (1,2)[a]	3,3 (1,1)[a]	4,1 (1,3)	4,0 (1,1)
54. Hafta	2,9 (1,2)[b]	2,8 (1,1)	3,4 (1,3)[b]	3,4 (1,2)

a 22. Haftada DAS28 (CRP) için başlangıca göre belirlenen ortalama değişiklik bakımından farka ilişkin iki yanlı %95 GA, önceden belirlenmiş olan -0,6 değerindeki eş değer etkililik marjının oldukça üzerindedir
b Hafta 30'da REMSİMA IV'den REMSİMA SC'ye geçilmiştir

Tablo 6
ACR Kriterine Göre Klinik Yanıt Elde Eden Hastaların Oranı

	ACR20		ACR50		ACR70	
Vizit	**REMSİMA IV 3 mg/kg[a] (N=174)**	**REMSİMA SC 120 mg (N=165)**	**REMSİMA IV 3 mg/kg[a] (N=174)**	**REMSİMA SC 120 mg (N=165)**	**REMSİMA IV 3 mg/kg[a] (N=174)**	**REMSİMA SC 120 mg (N=165)**
6. Hafta	103 (%59,2)	107 (%64,8)	45 (%25,9)	47 (%28,5)	18 (%10,3)	19 (%11,5)
22. Hafta	137 (%78,7)	139 (%84,2)	90 (%51,7)	85 (%51,5)	49 (%28,2)	46 (%27,9)
54. Hafta	125 (%71,8)[a]	132 (%80,0)	101 (%58,0)[a]	108 (%65,5)	68 (%39,1)[a]	77 (%46,7)

a Hafta 30'da REMSİMA IV'den REMSİMA SC'ye geçilmiştir

Romatoid artrit hastalarında infliximabın intravenöz yükleme dozu olmadan subkütan olarak verilen infliximab 120 mg ile yapılmış klinik çalışma mevcut değildir. Ancak popülasyon farmakokinetiği ve farmakokinetik/farmakodinamik modellemeler ve simülasyonlar, intravenöz infliximab yükleme dozları olmadan verilen 120 mg infliximab tedavi edilen romatoid artrit hastalarında, intravenöz infliximabın 3 mg/kg dozda 0, 2 ve 6. haftalarda ve sonrasında her 8 haftada bir verilmesi ile karşılaştırıldığında, 6. haftadan itibaren karşılaştırılabilir maruziyet (8 haftada EEA) ve etkililik (DAS28 ve ACR20 yanıtı) öngörmektedir.

Yetişkinlerde Crohn hastalığı

İntravenöz formülasyon

Orta ila şiddetli aktif Crohn hastalığında indüksiyon tedavisi

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

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

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

Yetişkinlerde orta ila şiddetli aktif Crohn hastalığında idame tedavisi

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

Randomize edilen 573 hastanın 335'inde (%58) hafta 2'de klinik yanıt saptanmıştır. Bu hastalar, hafta 2'de yanıt verenler olarak sınıflandırılmış ve primer analize dahil edilmiştir (bkz. Tablo 7). Hafta 2'de yanıt vermeyenler olarak sınıflandırılan hastaların %32'sinin (26/81) plasebo idame grubunda olduğu saptanmış ve infliximab grubundaki hastaların %42'sinin (68/163) hafta 6'da klinik yanıta ulaştığı görülmüştür. Bunun ardından, geç yanıt verenlerin sayısı açısından gruplar arasında fark görülmemiştir.

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

Tablo 7

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

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

a CDAI'de ≥ %25 ve ≥ 70 puan azalma

b Başlangıçta kortikosteroid almakta olan hastalardan, hem hafta 30'da, hem de 54'te CDAI < 150 olan ve Hafta 54'ten önceki 3 ay içinde kortikosteroid almayanlar.

Hafta 14'ten itibaren, tedaviye yanıt vermiş ancak daha sonra klinik yanıtı kaybetmiş olan hastaların başta randomize edildikleri dozdan 5 mg/kg daha yüksek bir infliximab dozuna

geçmelerine izin verilmiştir. 5 mg/kg infliximab dozunda hafta 14'ten sonra klinik yanıtı kaybeden hastaların %89'u (50/56) 10 mg/kg infliximab dozuyla tedaviye yanıt vermiştir.

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

Orta ila şiddetli Crohn hastalığı olan (CDAI ≥ 220 ≤ 450), daha önce biyolojik ürünler ve immünosupresanlar kullanmamış olan ve medyan hastalık süresi 2,3 yıl olan 508 yetişkin hastada yapılan randomize, çift-kör bir aktif karşılaştırmalı bir çalışmada (SONIC), AZA ile ya da AZA olmaksızın infliximab değerlendirilmiştir. Başlangıçta, hastaların %27,4'ü sistemik kortikosteroidler, %14,2'si budesonid ve %54,3'ü 5-ASA bileşikleri almaktaydı. Hastalar, AZA monoterapisi, infliximab monoterapisi ya da infliximab + AZA kombinasyon terapisi almak üzere randomize edilmiştir. İnfliximab, hafta 0, 2, 6'da ve sonra 8 haftada bir 5 mg/kg dozda uygulanmıştır. AZA, günde 2,5 mg/kg dozda verilmiştir.

Çalışmanın primer sonlanım noktası, hafta 26'da kortikosteroidsiz klinik remisyondur klinik remisyonda (CDAI < 150) olan ve en az 3 haftadır >6 mg/gün oral sistemik kortikosteroidler (prednizon ya da eşdeğeri) ya da budesonid almayan hastalar olarak tanımlanmıştır. Bulgular için bkz. Tablo 8. Hafta 26'da mukozal iyileşme saptanan hastaların oranları, infliximab + AZA kombinasyonu (%43,9, p<0,001) ve infliximab monoterapi gruplarında (%30,1, p=0,023) AZA monoterapi grubuna (%16,5) kıyasla anlamlı derecede daha büyük olmuştur.

Tablo 8
Hafta 26'da kortikosteroidsiz klinik remisyona ulaşan hastaların yüzdesi, SONIC

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

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

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

Fistülizan aktif Crohn hastalığında indüksiyon tedavisi

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

Stabil dozlarda konvansiyonel terapilerin eşzamanlı kullanımına izin verilmiştir ve hastaların %83'ü bu terapilerin en az birini almaya devam etmiştir. Hastalar hafta 0, 2 ve 6'da üç doz olmak üzere ya plasebo ya da infliximab almıştır. Hastalar 26. haftaya kadar izlenmiştir. Primer sonlanım noktası, klinik yanıt görülen hastaların oranı olmuştur; klinik yanıt Crohn hastalığı için tıbbi ürün kullanımında artış ya da cerrahi olmaksızın, en az iki ardışık vizitte (4 hafta arayla) hafif kompresyonla boşalan fistüllerin sayısında başlangıca göre ≥ %50 azalma olarak tanımlanmıştır.

İnfliximab ile tedavi edilen ve 5 mg/kg doz rejimi uygulanan hastaların %68'inde (21/31), plasebo uygulanan hastaların ise %26'sında (8/31) klinik yanıt saptanmıştır (p=0,002).

İnfliximab ile tedavi edilen grupta yanıtın başlamasına kadar geçen medyan zaman 2 hafta olmuştur. Yanıtın medyan süresi 12 hafta olmuştur. Ayrıca, tüm fistüllerin kapanması, infliximab ile tedavi edilen hastaların %55'inde, plasebo uygulanan hastaların ise %13'ünde sağlanmıştır (p=0,001)

Fistülizan aktif Crohn hastalığında idame tedavisi

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

Hafta 14'te yanıt verenler (195/282) birincil sonlanım noktası (randomizasyondan yanıtın kaybına kadar geçen süre) açısından analiz edilmiştir (bkz. Tablo 9). Kortikosteroidlerin azaltımına hafta 6'dan sonra izin verilmiştir.

Tablo 9
Yanıt hızı üzerindeki etkiler, ACCENT II'ye ait veriler (Hafta 14'te yanıt verenler)

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

[a] ≥ 4 haftalık dönemde boşalan fistüllerin sayısında başlangıca göre ≥ %50 azalma
[b] Boşalan herhangi bir fistülün bulunmaması

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

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

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

Subkütan formülasyon

Aktif Crohn hastalığı ve aktif ülseratif kolit hastalarında subkütan infliximabın etkililiği iki kısımdan oluşan, açık-etiketli, randomize, paralel grup, Faz I çalışmasında değerlendirilmiştir: optimum subkütan infliximab dozunun belirlenmesine yönelik 1. Kısım ve intravenöz infliximab tedavisine kıyasla subkütan infliximabın PK özellikleri bakımından benzer seviyede (non-inferior) olduğunun gösterilmesine yönelik 2. Kısım.

Bu çalışmanın 1. kısmına aktif Crohn hastalığı olan 45 hasta kabul edilmiştir ve Hafta 0 ve 2'de 2 doz 5 mg/kg intravenöz REMSİMA almışlardır ve ardından 44 hasta, Hafta 6'da ve sonrasında 54. haftaya kadar her 8 haftada bir 5 mg/kg intravenöz REMSİMA alacak şekilde (n=13), Hafta 6'da ve sonrasında 54. haftaya kadar her 2 haftada bir 120 mg subkütan REMSİMA alacak şekilde (n=11), 180 mg subkütan REMSİMA alacak şekilde (n=12) veya 2400 mg subkütan REMSİMA alacak şekilde (n=8) dört kola randomize edilmiştir.

Bu çalışmanın 2. kısmında, 136 hasta (aktif Crohn hastalığı olan 57 hasta ve aktif ülseratif koliti olan 79 hasta) arasında, Hafta 0 ve 2'de 2 doz 5 mg/56 intravenöz REMSİMA alan 66 hasta (aktif Crohn hastalığı olan 28 hasta ve aktif ülseratif koliti olan 38 hasta), Hafta 6 ve 54. haftaya kadar her 2 haftada bir 120/240 mg subkütan REMSİMA alacak şekilde randomize edilirken, 65 hasta (aktif Crohn hastalığı olan 25 hasta ve aktif ülseratif koliti olan 40 hasta), Hafta 6, 14 ve 22'de 5 mg/kg intravenöz REMSİMA ve Hafta 30'dan 54. haftaya kadar her iki haftada bir 120/240 mg subkütan REMSİMA alacak şekilde randomize edilmiştir. 120/240 mg subkütan infliximab dozu subkütan REMSİMA alan hastalarda Hafta 6'da hastanın vücut ağırlığına göre ve subkütan REMSİMA formülasyonuna geçiş yapan hastalarda Hafta 30'da hastanın vücut ağırlığına göre saptanmıştır (80 kilonun altında olan hastalar için REMSİMA 120 mg subkütan; 80 kilo ve üzeri hastalar için REMSİMA 240 mg subkütan).

Aktif Crohn hastalarında 120 mg subkütan REMSİMA formülasyonunun tanımlanan etkililik sonuçları, klinik yanıt açısından (CDAI'de ≥70 puanlık azalma ile tanımlanan CDAI-70 yanıtı ve başlangıçtan ≥100 puanlık azalma ile tanımlanan CDAI-100 yanıtı), klinik remisyon (<150 puanlık mutlak CDAI skoru ile tanımlanan) ve endoskopi değerlendirmeleri (Crohn Hastalığı için Basitleştirilmş Endoskopik Aktivite Skoru'nda (SES-CD) başlangıç değerinden >%50'lik azalma ile tanımlanan endoskopik yanıt ve ≤2 puan'lık mutlak SES-CD skoru ile tanımlanan endoskopik remisyon) 5 mg/kg intravenöz REMSİMA formülasyonu ile genelde karşılaştırılabilir olmuştur.

İnfliximabın aktif Crohn hastalığı olan hastalardaki etkililiği, konvansiyonel tedavilere yetersiz yanıt vermiş orta dereceli-şiddetli aktif CD (CDAI: 220 ila 450 puan) olan 343 yetişkin hastada yapılan randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada da (LIBERTY-CD) değerlendirilmiştir. Stabil dozlarda uygulanan aminosalisilatlar, kortikosteroidler, antibiyotikler ve/veya immünomodülatör ajanları içeren eş zamanlı tedaviye izin verilmiştir. Kortikosteroidlerin dozu 10. haftadan sonra aşamalı olarak azaltılmıştır. 0, 2 ve 6. haftalarda uygulanan üç infliximab 5 mg/kg infüzyonunu takiben Hafta 10'da CDAI-100' yanıtı veren hasta olarak sınıflandırılan hastalar, daha sonra Hafta 10 ile Hafta 54 arasında 2 haftada bir subkütan infliximab 120 mg veya plasebo enjeksiyonu uygulanmak üzere randomize edilmiştir.

Ortak primer sonlanım noktaları, Hafta 54'deki klinik remisyonu (CDAI'ye göre) ve endoskopik yanıtı içermiştir. Klinik remisyon <150 puanlık mutlak CDAI skoru elde edilmesi ve endoskopik yanıt, SES-CD skorunda başlangıç değerine göre %50 düşüş olarak tanımlanmıştır. Önemli sekonder sonlanım noktaları Hafta 54'te CDAI-100 yanıtı ve endoskopik remisyon olmuştur.

LIBERTY-CD çalışmasında, önerilen dozda (2 haftada bir 120 mg) subkütan infliximab tedavisi uygulanan hastalarda, plaseboya kıyasla daha sık olarak klinik remisyon (CDAI'ye göre), endoskopik yanıt, CDAI-100 yanıtı ve endoskopik remisyon elde edilmiştir (Tablo 10).

Tablo 10
LIBERTY-CD Çalışmasında
Klinik Remisyon, Endoskopik Yanıt, CDAI-100 Yanıtı ve Endoskopik Remisyon

Sonlanım noktası[a]	İnfliximab sc 120 mg (N=231)	Plasebo (N=112)	Tedavi Farkı ve %95 GA
54. Haftadaki klinik remisyon (CDAI'ye göre)[b]	%62,3	%32,1	%32,1 (20,9; 42,1)
54. Haftadaki endoskopik yanıt[c]	%51,1	%17,9	%36,4 (24,1; 43,5)
54. Haftadaki CDAI-100 yanıtı[d]	%65,8	%38,4	%28,9 (17,7; 39,2)
54. Haftadaki endoskopik remisyon[e]	%36,4	%10,7	%24,9 (15,4; 32,8)

a İnfliximab ve plasebo kollarının her ikisinde de, 22. ve 54. Hafta arasında yanıt kaybı gerçekleşen hastaların 240 mg infliximab subkütan tedavisine geçmesine izin verilmiştir. Tedavisi değiştirilen gönüllüler yanıt vermeyen hasta olarak kabul edilmektedir.
b <150 puan düzeyinde mutlak CDAI skoru olarak tanımlanmıştır.
c SES-CD skorunda başlangıç değerine göre %50 düşüş olarak tanımlanmıştır.
d CDAI skorunda başlangıç değerine göre 100 puan veya daha fazla düşüş olarak tanımlanmıştır.
e Mutlak SES-CD skorunun ≤4 olması ve alt-skor puanı >1 olmaksızın başlangıç değerine göre en az 2 puan düşüş elde edilmesi olarak tanımlanmıştır.

LIBERTY-CD çalışmasında, hem subkütan infliximab 120 mg hem de plasebo gruplarında, başlangıçta yanıt veren ancak daha sonra yanıt kaybı gerçekleşen hastalar için 22.haftadan itibaren doz ayarlaması yapılarak subkütan infliximab 240 mg dozuna geçilmesine izin verilmiştir. Yanıt kaybı, CDAI'de Hafta 10'a göre ≥100 puan artış ve toplam CDAI skorunun ≥220 olması şeklinde tanımlanmıştır. Hafta 10'da intravenöz infliximab tedavisine yanıt veren, Hafta 22'de veya daha sonra yanıt kaybı kriterlerini karşılayan ve dozu subkütan infliximab 240 mg düzeyine artırılan hastalarda, 21/34 hastada (%61,8) Hafta 54'te tekrar CDAI-100 yanıtı elde edilmiştir. Her bir gruptaki (infliximab sc 120 mg ve plasebo) 1/7 hastada, doz ayarlaması yapılmaksızın spontan olarak tekrar yanıt elde edilmiştir. LIBERTY-CD çalışmasının açık etiketli uzatma fazı da dahil olmak üzere, genel olarak 73 hastaya en az 44 hafta boyunca idame tedavisi olarak infliximab 240 mg doz düzeyi uygulanmış ve 120 mg doza kıyasla önemli ek güvenlilik bulguları ortaya çıkmamıştır.

LIBERTY-CD çalışmasında, immünosupresan (azatioprin, 6-merkaptopurin ve metotreksat) kullanımının etkililik üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. İmmünosupresan kullanan ve kullanmayan hastalar arasında primer ve önemli sekonder etkililik sonlanım noktaları açısından anlamlı farklılık ortaya çıkmamıştır.

Yetişkinlerde ülseratif kolit

İntravenöz formülasyon

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

Tablo 11
Hafta 8 ve 30'da klinik yanıt, klinik remisyon ve mukozal iyileşme üzerindeki etkiler. ACT 1 ve 2'ye ait birleşik veriler

		İnfliximab		
	Plasebo	5 mg/kg	10 mg/kg	Birleşik
Randomize edilen hastalar	244	242	242	484
Klinik yanıta ulaşmış ve klinik yanıtı sürdüren hastaların yüzdesi				
Hafta 8'deki klinik yanıt[a]	%33,2	%66,9	%65,3	%66,1
Hafta 30'daki klinik yanıt[a]	%27,9	%49,6	%55,4	%52,5
Sürdürülen yanıt (hem Hafta 8, hem de Hafta 30'daki klinik yanıt)	%19,3	%45,0	%49,6	%47,3
Klinik remisyondaki ve remisyonu sürdüren hastaların yüzdesi				
Hafta 8'deki klinik remisyon[a]	%10,2	%36,4	%29,8	%33,1
Hafta 30'daki klinik remisyon[a]	%13,1	%29,8	%36,4	%33,1
Sürdürülen yanıt (hem Hafta 8, hem de Hafta 30'da remisyon)	%5,3	%19,0	%24,4	%21,7
Mukozal iyileşme görülen hastaların yüzdesi				
Hafta 8'deki mukozal iyileşme[a]	%32,4	%61,2	%60,3	%60,7
Hafta 30'daki mukozal iyileşme[a]	%27,5	%48,3	%52,9	%50,6

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

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

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

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

ACT 1 ve ACT 2 çalışmalarında ve bu çalışmaların uzatmalarında elde edilen ve havuzlanmış verilerin başlangıçtan itibaren 54 hafta için analizi, infliximab tedavisi ile ülseratif kolit ile ilgili hastaneye yatışlarda ve cerrahi prosedürlerde azalma olduğunu göstermiştir. Ülseratif kolit ile ilgili hastaneye yatışların sayısı, 5 ve 10 mg/kg infliximab tedavi gruplarında plasebo grubundan anlamlı derecede daha az olmuştur (100 hasta-yılı başına ortalama hastaneye yatış sayısı: 21 ve 19'a karşı, plasebo grubunda 40; sırasıyla p=0,019 ve p=0,007). Ülseratif kolit ile ilgili cerrahi prosedürlerin sayısı da 5 ve 10 mg/kg infliximab tedavi gruplarında plasebo grubundan daha az olmuştur (100 hasta yılı başına cerrahi prosedürlerin ortalama sayısı: 22 ve 19, plasebo grubunda 34; sırasıyla p=0,145 ve p=0,022).

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

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

ACT 1 ve ACT 2'de, infliximab yaşam kalitesini iyileştirmiştir, bu iyileşme hem hastalığa özgü bir ölçüt olan IBDQ'da hem de jenerik 36 maddelik kısa form anket SF-36'da istatistiksel olarak anlamlı iyileşme ile doğrulanmıştır.

Subkütan formülasyon

Aktif ülseratif kolit hastalarında subkütan infliximabın etkililiği açık-etiketli, randomize, paralel grup Faz I çalışmasının 2. Kısmında incelenmiştir. Çalışma detayları için Bölüm 5.1 Crohn hastalığı, subkütan formülasyon kısmına bakınız.

Aktif ülseratif kolit hastalarında REMSİMA 120 mg subkütan formülasyonun ardından tanımlanan etkililik sonuçları klinik yanıt (başlangıçtaki toplam Mayo skorunda en az 3 puanlık ve en az %30'luk azalma veya başlangıçtaki kısmi Mayo skorunda en az 2 puanlık azalma ile birlikte başlangıçta rektal kanama için olan alt skorda en az 1 puanlık azalma veya rektal kanama için mutlak alt skorun 0 veya 1 olması olarak tanımlanan), klinik remisyon (toplam Mayo skorunun ≤2 puan olması ve hiçbir alt skorun 1 puanı aşmaması veya kısmi Mayo skorunun ≤1 puan olması olarak tanımlanan) ve mukozal iyileşme (Mayo Puanlama Sistemine göre mutlak endoskopik alt skorun 0 veya 1 olması olarak tanımlanan) bakımından 5 mg/kg REMSİMA intravenöz formülasyonu ile karşılaştırılabilir olmuştur.

<u>*Yetişkinlerde ankilozan spondilit*</u>

İntravenöz formülasyon

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

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

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

ASSERT'te, belirti ve semptomlarda iyileşme hafta 2 gibi erken bir dönemde gözlenmiştir. Hafta 24'te, ASAS 20 yanıtı verenler, plasebo grubunda 15/78 (%19), 5 mg/kg infliximab grubunda ise 123/201 (%61) olmuştur (p<0,001). Grup 2'deki 95 hasta 6 haftada bir 5 mg/kg infliximaba devam etmiştir. Hafta 102'de, infliximab tedavisine devam eden 80 hasta vardı ve bunların 71'i (%89) ASAS 20 yanıtına sahipti.

P01522'de de belirti ve semptomlarda iyileşme hafta 2 gibi erken bir dönemde gözlenmiştir. Hafta 12'de, BASDAI 50 yanıtı verenlerin sayısı plasebo grubunda 3/35 (%9), 5 mg/kg grubunda ise 20/35 (%57) olmuştur (p<0,01). Grup 2'de 6 haftada bir 5 mg/kg dozuna devam eden 53 hasta vardı. Hafta 102'de, infliximab tedavisine devam eden 49 hasta vardı ve bunların 30'u (%61) BASDAI 50 yanıtına sahipti.

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

Yetişkinlerde psöriyatik artrit

İntravenöz formülasyon

İntravenöz infliximab formülasyonunun etkililik ve güvenliliği, aktif psöriyatik artriti olan hastalarda yapılan iki çok-merkezli, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir.

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

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

IMPACT ve IMPACT 2'de elde edilen temel etkililik bulguları aşağıdaki Tablo 12'de gösterilmiştir:

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

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Plasebo (Hafta 16)	İnfliximab (Hafta 16)	İnfliximab (Hafta 98)	Plasebo (Hafta 24)	İnfliximab (Hafta 24)	İnfliximab (Hafta 54)
Randomize edilen hastalar	52	52	Mevcut değil[a]	100	100	100
ACR yanıtı (hastaların %'si)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR 20 yanıtı*	5 (%10)	34 (%65)	48 (%62)	16 (%16)	54 (%54)	53 (%53)
ACR 50 yanıtı*	0 (%0)	24 (%46)	35 (%45)	4 (%4)	41 (%41)	33 (%33)
ACR 70 yanıtı*	0 (%0)	15 (%29)	27 (%35)	2 (%2)	27 (%27)	20 (%20)

PASI yanıtı (hastaların %'si)[b]			
N	87	83	82
PASI 75 yanıtı**	1 (%1)	50 (%60)	40 (%48,8)

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

a IMPACT'a ait hafta 98 verileri hem plasebodan geçiş yapan hastaları hem de açık etiketli uzatmaya giren infliximab hastalarını birleşik olarak içermektedir.

b IMPACT'ta başlangıçta PASI ≥ 2,5 olan hastalara, IMPACT 2'de başlangıçta vücut yüzey alanının psöriyazis cilt tutulumu ≥%3 olan hastalara dayanmaktadır.

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

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

IMPACT 2'de, radyografik değişiklikler değerlendirilmiştir. Ellerin ve ayakların röntgenleri, başlangıçta, hafta 24 ve 54'te çekilmiştir. Toplam modifiye vdH-S skorunda başlangıca kıyasla değişimle ölçüldüğü şekilde, hafta 24'teki primer sonlanım noktasında plasebo ile karşılaştırma yapıldığında infliximab tedavisi, periferik eklem hasarının ilerleme hızını azaltmıştır (ortalama ± SD skor plasebo grubunda 0,82 ± 2,62, infliximab grubunda ise -0,70 ± 2,53; p<0,001). İnfliximab grubunda, toplam modifiye vdH-S skorundaki ortalama değişim hafta 54'teki zaman noktasında 0'ın altında kalmıştır.

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

Yetişkinlerde psöriyazis

İntravenöz formülasyon

İntravenöz infliximab formülasyonunun etkililiği, iki çok-merkezli, randomize, çift-kör çalışmada değerlendirilmiştir: SPIRIT ve EXPRESS. Her iki çalışmadaki hastalarda plak tipi psöriyazis mevcuttu (Vücut Yüzey Alanı [BSA] ≥ %10 ve Psöriyazis Alan ve Şiddet İndeksi [PASI] skoru ≥ 12). Her iki çalışmada primer sonlanım noktası, hafta 10'da PASI'de başlangıca kıyasla ≥ %75 iyileşme olan hastaların yüzdesiydi.

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

SPIRIT çalışmasında, hafta 10'da PASI 75'e ulaşan hastaların oranı 3 mg/kg infliximab grubunda %71,7, 5 mg/kg infliximab grubunda %87,9 ve plasebo grubunda %5,9 olmuştur (p<0,001). Hafta 26'da (son indüksiyon dozundan yirmi hafta sonra), 5 mg/kg grubundaki hastaların %30'unda ve 3 mg/kg grubundaki hastaların %13,8'inda PASI 75 yanıtı mevcuttu. Hafta 6 ile 26 arasında, psöriyazis semptomları kademeli olarak geri dönmüş, hastalığın nüksüne kadar geçen medyan süre > 20 hafta olmuştur. Rebound gözlenmemiştir.

EXPRESS çalışmasında, infliximab indüksiyon ve idame terapisinin etkililiği, plak tipi psöriyazisi olan 378 hastada değerlendirilmiştir. Hastalar hafta 0, 2 ve 6'da 5 mg/kg infliximab ya da plasebo infüzyonları almış, bunun ardından plasebo grubunda 8 haftada bir olmak üzere hafta 22'ye kadar, infliximab grubunda ise hafta 46'ya kadar idame terapisi uygulanmıştır. Hafta 24'te, plasebo grubu infliximab indüksiyon terapisine (5 mg/kg) ve ardından infliximab idame terapisine (5 mg/kg) geçirilmiştir. Tırnak psöriyazisi, Tırnak Psöriyazisi Şiddet İndeksi (NAPSI) kullanılarak değerlendirilmiştir. Hastaların %71,4'ü daha önce PUVA, metotreksat, siklosporin ya da asitretin ile tedavi görmüştür ancak bu hastaların hepsi tedaviye dirençli değildir. Ana sonuçlar Tablo 13'te sunulmuştur. İnfliximab ile tedavi uygulanan hastalarda, ilk vizitte (hafta 2) anlamlı PASI 50 yanıtları ve ikinci vizitte (hafta 6) PASI 75 yanıtları görülmüştür. Etkililik, daha önce sistemik terapilere maruz kalmış olan hasta alt grubunda, genel çalışma popülasyonuyla karşılaştırıldığında benzerdir.

Tablo 13
Hafta 10, 24 ve 50'de PASI yanıtı, PGA yanıtı ve tüm tırnaklarında tam iyileşme olan hastaların yüzdesi – EXPRESS özet verileri

	Plasebo → İnfliximab 5 mg/kg (hafta 24'te)	İnfliximab 5 mg/kg
Hafta 10		
N	77	301
≥ %90 iyileşme	1 (%1,3)	172 (%57,1)[a]
≥ %75 iyileşme	2 (%2,6)	242 (%80,4)[a]
≥ %50 iyileşme	6 (%7,8)	274 (%91,0)
PGA 0 (tam iyileşme) veya 1 (minimal)	3 (%3,9)	242 (%82,9)[ab]
PGA 0 (tam iyileşme) veya 1 (minimal) veya 2 (hafif)	14 (%18,2)	275 (%94,2)[ab]
Hafta 24		
N	77	276
≥ %90 iyileşme	1 (%1,3)	161 (%58,3)[a]
≥ %75 iyileşme	3 (%3,9)	227 (%82,2)[a]
≥ %50 iyileşme	5 (%6,5)	248 (%89,9)
PGA 0 (tam iyileşme) veya 1 (minimal)	2 (%2,6)	203 (%73,6)[a]
PGA 0 (tam iyileşme) veya 1 (minimal) veya 2 (hafif)	15 (%19,5)	246 (%89,1)[a]
Hafta 50		
N	68	281
≥ %90 iyileşme	34 (%50,0)	127 (%45,2)
≥ %75 iyileşme	52 (%76,5)	170 (%60,5)
≥ %50 iyileşme	61 (%89,7)	193 (%68,7)
PGA 0 (tam iyileşme) veya 1 (minimal)	46 (%67,6)	149 (%53,0)
PGA 0 (tam iyileşme) veya 1 (minimal) veya 2 (hafif)	59 (%86,8)	189 (%67,3)
Tüm tırnaklarda tam iyileşme[c]		
Hafta 10	1/65 (%1,5)	16/235 (%6,8)
Hafta 24	3/65 (%4,6)	58/223 (%26,0)[a]
Hafta 50	27/64 (%42,2)	92/226 (%40,7)

a her bir infliximab tedavi grubu için kontrole karşı $p<0,001$
b n = 292
c Analiz, başlangıçta tırnak psöriyazisi olan hastalara (gönüllülerin %81,8'i) dayanılarak yapılmıştır. Başlangıçtaki ortalama NAPSI skorları, infliximab ve plasebo grubunda 4,6 ve 4,3'tü.

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim ve dağılım

120, 180 ve 240 mg'lık tek subkütan infliximab enjeksiyonları ile maksimum serum konsantrasyonu (C_{maks}) ve konsantrasyon-zaman eğri altında kalan alanında (EAA), dozla orantılı artışlar elde edilmiştir. Terminal fazda görünür dağılım hacmi (ortalama 7,3 ila 8,8 litre) uygulanan doza bağlı değildi.

Subkütan infliximabın 120, 180 ve 240 mg'lık tekli dozları sağlıklı gönüllülere uygulandıktan sonra, ortalama C_{maks} değerleri sırasıyla 10,0, 15,1 ve 23,1 µg/mL olmuştur ve tüm dozlar için infliximab, bundan sonraki en az 12 hafta boyunca serumda tespit edilebilmiştir.

Subkütan infliximaba ilişkin olarak bir popülasyon PK modelinde hesaplanan biyoyararlanım oranı %62 (%95 GA: %60 - %64) olmuştur.

Aktif romatoid artriti olan ve eş zamanlı olarak MTX tedavisi uygulanan hastalara 2 haftada bir kez (0. haftada ve 2. haftada 2 intravenöz infliximab dozundan sonra 6. haftadan itibaren) subkütan yolla 120 mg infliximab uygulandıktan sonra, 22. haftada (kararlı durum) medyan (%CV) C_{dip} seviyesi 12,8 µg/mL (%80,1) olarak belirlenmiştir.

Aktif Crohn hastalarında ve aktif ülseratif kolit hastalarında infliximab 120 mg'ın subkütan yolla her 2 haftada bir uygulanmasından sonra (0. ve 2. haftada uygulanan 2 doz intravenöz infliximabdan sonra 6. haftadan itibaren), 22. haftada medyan (%CV) C_{dip} seviyesi (kararlı durum) 20,1 µg/mL'dir (%48,9).

Aktif romatoid artriti, aktif Crohn hastalığı ve aktif ülseratif koliti olan hastalarda yapılan klinik çalışmalardan elde edilen PK sonuçlarına ve popülasyon modellemelerine dayanılarak, kararlı durumda C_{dip} seviyeleri, her 8 haftada bir verilen 5 mg/kg infliximab intravenöz formülasyonu ile kıyaslandığında, 2 haftada bir verilen infliximab 120 mg subkütan formülasyonun ardından daha yüksektir.

Romatoid artrit hastalarında subkütan yükleme ile doz rejimi için, öngörülen medyan EAA 0. haftadan 6. haftaya kadar 17.400 µg·h/mL'dir; bu da intravenöz infliximab yükleme dozları ile doz rejimi için öngörülenden (32.100 µg·h/mL) yaklaşık 1,8 kat daha düşüktür. Ancak 6. haftadan 14. haftaya kadar öngörülen EAA değerleri, subkütan yükleme ve intravenöz yükleme yapılan iki doz rejimi arasında karşılaştırılabilir olmuştur (sırasıyla 19.600 ve 18.100 µg·h/mL).

Biyotransformasyon

Yeterli veri yoktur.

Eliminasyon

İnfliximabın eliminasyon yolları belirlenmemiştir. İdrarda değişmeden atılan infliximaba rastlanmamıştır. Romatoid artrit hastalarında klirens veya dağılım hacmi bakımından yaş ya da vücut ağırlığıyla ilişkili önemli herhangi bir fark gözlenmemiştir.

Sağlıklı gönüllülerde gerçekleştirilen çalışmalarda, subkütan yolla uygulanan 120 mg REMSİMA için belirlenen ortalama (± SS) görünür klerens 19,3 ± 6,9 mL/sa olmuştur.

RA hastalarında, kararlı durumda 120 mg subkütan REMSİMA için ortalama (± SD) klerens 18,8 ± 8,3 mL/sa olmuştur. Aktif Crohn hastaları ve aktif ülseratif kolit hastalarında infliximab 120 mg subkütan için kararlı durumda ortalama (±SS) görünür klerens 16,1 ± 6,9 mL/sa olmuştur.

Ortalama terminal yarılanma ömrü, sağlıklı gönüllülere uygulanan 120, 180 ve 240 mg subkütan infliximab için 11,3 gün ila 13,7 gün arasında değişmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon

Subkütan yolla enjekte edilen infliximabın farmakokinetiği yaşlı hastalarda incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

REMSİMA'nın subkütan uygulanması pediyatrik kullanımda önerilmemektedir ve pediyatrik popülasyonda subkütan olarak REMSİMA kullanımı hakkında mevcut veri yoktur.

Böbrek/karaciğer yetmezliği

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

İnfliximabın karsinojenik potansiyeli olup olmadığı uzun dönem çalışmalarla değerlendirilmemiştir. TNFα'sı olmayan fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, tümör oluşumunu başlattığı ve /veya ilerlettiği bilinen maddeler verilen farelerde tümörlerde artış gözlenmemiştir.

Yeni Zelanda Beyaz tavşanlarına uygulanan subkütan REMSİMA, insanlarda kullanılan gerçek konsantrasyonda iyi tolere edilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Asetik asit
Sodyum asetat trihidrat
Sorbitol

Polisorbat 80
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, geçimlilik araştırmaları mevcut olmadığında, başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

42 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2°C – 8°C) saklanmalıdır.

Dondurulmamalıdır. Tıbbi ürün ışıktan korumak için dış kartonunda saklanmalıdır.

REMSİMA, buzdolabı dışında maksimum 25°C'ye kadar sıcaklıklarda, orijinal karton kutusunun içinde bir defaya mahsus olmak üzere, son kullanma tarihini geçmeyecek şekilde 28 güne kadar saklanabilir. Yeni son kullanma tarihi karton kutunun üzerine yazılmalıdır. Buzdolabından çıkarıldıktan sonra, REMSİMA saklanmak üzere tekrar buzdolabına koyulmamalıdır. Tıbbi ürün 28 gün içinde kullanılmazsa atılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Piston tıpalı (flurotec kaplı elastomer), hipodermik paslanmaz çelik iğneli ve iğnenin üzerinde bulunan elastomerik iğne kılıfını koruyan sert polipropilen iğne kalkanlı, tek kullanımlık kullanıma hazır 1 mL'lik enjektör (tip I cam) içinde enjeksiyonluk çözelti. Uygulama için enjektörün piston tıpasına polipropilen piston çubuğu ve polipropilen geri kaçış kilidi monte edilmiştir.

Ayrıca 1 mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektörler, polikarbonat gövdeli ve paslanmaz çelik yaylı otomatik iğne güvenlik muhafazasıyla sunulabilir. Uygulama için güvenlik muhafazası içindeki enjektörün piston tıpasına polipropilen piston çubuğu ve güvenlik muhafazasının gövdesine polipropilen parmak kenarlığı monte edilmiştir.

Her bir ambalaj içerisinde;

- 1 adet kullanıma hazır enjektör (1 mL steril çözelti) ve 2 alkollü ped bulunur.
- 2 adet kullanıma hazır enjektör (1 mL steril çözelti) ve 2 alkollü ped bulunur.
- 4 adet kullanıma hazır enjektör (1 mL steril çözelti) ve 4 alkollü ped bulunur.
- 6 adet kullanıma hazır enjektör (1 mL steril çözelti) ve 6 alkollü ped bulunur.

Tüm ambalaj büyüklükleri pazarlanmayabilir.

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

REMSİMA, berrak ila opalesan arası, renksiz ila soluk kahverengi bir çözeltidir. Çözelti bulanıksa, rengi değişmişse veya görülür partikül içeriyorsa kullanılmamalıdır.

Kullanıldıktan sonra, kullanıma hazır enjektör/otomatik iğne emniyet muhafazalı kullanıma hazır enjektör/kullanıma hazır kalem, delinmeye dayanıklı bir kaba atılmalı ve yerel yönetmeliklere uygun olarak imha edilmelidir. Enjeksiyon cihazı geri dönüşüme

verilmemelidir. İlaç her zaman çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde saklanmalıdır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

CELLTRION HEALTHCARE İLAÇ SANAYİ VE TİCARET LİMİTED ŞİRKETİ

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

Tel: 0212 347 70 59
Faks: 0212 347 37 17

8. RUHSAT NUMARASI

2026/130

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.03.2026
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ