ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Remsima 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 100 mg di infliximab*. Dopo ricostituzione, ogni mL contiene 10 mg di infliximab.

* Infliximab è un anticorpo monoclonale umano-murino chimerico IgG1 prodotto in cellule di ibridoma murino con tecnologia DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

Questo medicinale contiene 0,5 mg di polisorbato 80 (E433) in ogni flaconcino.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).

La polvere è bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide

Remsima, in associazione con metotrexato, è indicato per la riduzione dei segni e dei sintomi e il miglioramento della funzione fisica in:

- pazienti adulti con malattia in fase attiva quando la risposta ai medicinali anti-reumatici che modificano la malattia (DMARDs disease-modifying anti-rheumatic drugs), incluso il metotrexato, sia stata inadeguata.
- pazienti adulti con malattia severa, in fase attiva e progressiva non trattata precedentemente con metotrexato o con altri DMARDs.

In questa popolazione di pazienti è stato dimostrato, mediante valutazione radiografica, una riduzione del tasso di progressione del danno articolare (vedere paragrafo 5.1).

Malattia di Crohn negli adulti

Remsima è indicato per:

- il trattamento della malattia di Crohn in fase attiva, di grado da moderato a severo, in pazienti adulti che non abbiano risposto nonostante un trattamento completo ed adeguato con corticosteroidi e/o immunosoppressori; o in pazienti che non tollerano o che presentano controindicazioni mediche per le suddette terapie.
- il trattamento della malattia di Crohn fistolizzante in fase attiva, in pazienti adulti che non abbiano risposto nonostante un ciclo di terapia completo ed adeguato con trattamento convenzionale (inclusi antibiotici, drenaggio e terapia immunosoppressiva).

Malattia di Crohn nei bambini

Remsima è indicato per il trattamento della malattia di Crohn in fase attiva severa nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni che non hanno risposto alla terapia convenzionale con un corticosteroide, un immunomodulatore e una terapia nutrizionale primaria o in pazienti che non tollerano o che presentano controindicazioni per le suddette terapie. Infliximab è stato studiato solo in associazione con la terapia immunosoppressiva convenzionale.

Colite ulcerosa

Remsima è indicato per il trattamento della colite ulcerosa in fase attiva, di grado da moderato a severo, in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o che risultano intolleranti o per cui esista una controindicazione medica a queste terapie.

Colite ulcerosa pediatrica

Remsima è indicato per il trattamento della colite ulcerosa in fase attiva di grado severo in bambini e adolescenti da 6 a 17 anni di età, che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-MP o AZA, o che risultano intolleranti o per cui esistauna controindicazione medica a queste terapie.

Spondilite anchilosante

Remsima è indicato per il trattamento della spondilite anchilosante severa in fase attiva in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alle terapie convenzionali.

Artrite psoriasica

Remsima è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva e progressiva in pazienti adulti qualora la risposta a precedenti trattamenti con DMARD sia stata inadeguata.
Remsima deve essere somministrato:

- in associazione con metotrexato
- o singolarmente in pazienti che risultano intolleranti al metotrexato o per i quali esso sia controindicato.

Infliximab ha mostrato di migliorare la funzione fisica in pazienti con artrite psoriasica e di ridurre il tasso di progressione del danno alle articolazioni periferiche, misurato con i raggi X in pazienti con sottotipi simmetrici poliarticolari della malattia (vedere paragrafo 5.1).

Psoriasi

Remsima è indicato per il trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo in pazienti adulti che non hanno risposto o che presentano controindicazioni o intolleranza ad altre terapie sistemiche, tra cui la ciclosporina, il metotrexato o lo psoralene ultravioletto A (PUVA) (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Remsima deve essere iniziato e supervisionato da medici specialisti esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide, delle malattie infiammatorie intestinali, della spondilite anchilosante, dell'artrite psoriasica o della psoriasi. Remsima deve essere somministrato per via endovenosa. Le infusioni di Remsima devono essere somministrate da operatori sanitari qualificati e istruiti nel riconoscere qualsiasi problematica correlata all'infusione. Ai pazienti trattati con Remsima, deve essere consegnato il foglio illustrativo e la scheda di promemoria per il paziente.

Durante il trattamento con Remsima, deve essere ottimizzato l'uso di altre terapie concomitanti quali ad esempio corticosteroidi ed immunosoppressori.

È importante controllare le etichette del prodotto per assicurarsi che venga somministrata la formulazione corretta (endovenosa o sottocutanea) al paziente, come prescritto. Remsima formulazione per uso sottocutaneo non è previsto per la somministrazione endovenosa e deve essere somministrato solo mediante iniezione sottocutanea.

Posologia

Adulti (≥ 18 anni)

Artrite reumatoide
Una infusione endovenosa di 3 mg/kg seguita da infusioni supplementari di 3 mg/kg alle settimane 2 e 6 dalla prima infusione, quindi ogni 8 settimane.

Remsima deve essere somministrato in in associazione con metotrexato.

I dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica viene raggiunta solitamente entro 12 settimane dall'inizio del trattamento. Se un paziente ha una risposta inadeguata o perde la risposta dopo questo periodo, può essere preso in considerazione un aumento graduale del dosaggio di 1,5 mg/kg, fino ad un massimo di 7,5 mg/kg, ogni 8 settimane. In alternativa, si può prendere in considerazione la somministrazione di 3 mg/kg ogni 4 settimane. Se si raggiunge una risposta adeguata, si devono continuare a trattare i pazienti con il dosaggio o la frequenza scelti. È necessario valutare attentamente se continuare la terapia in pazienti che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico entro le prime 12 settimane di trattamento o dopo l'aggiustamento del dosaggio.

Malattia di Crohn in fase attiva, di grado da moderato a severo
5 mg/kg somministrati in infusione endovenosa seguita da una infusione supplementare di 5 mg/kg a 2 settimane dalla prima infusione. Se un paziente non risponde alla terapia dopo 2 dosi, non gli si deve somministrare nessun ulteriore trattamento con infliximab. I dati disponibili non supportano un ulteriore trattamento con infliximab in pazienti che non rispondono entro 6 settimane dalla prima infusione.

Nei pazienti che rispondono, le soluzioni alternative per un trattamento continuo sono:
- Mantenimento: infusione supplementare di 5 mg/kg alla settimana 6 dopo la prima dose, seguita da infusioni ripetute ogni 8 settimane o
- Risomministrazione: una infusione di 5 mg/kg se i segni e i sintomi della malattia ripresentano (vedere sotto "Risomministrazione" e il paragrafo 4.4).

Sebbene manchino dati comparativi, dati limitati in pazienti che inizialmente hanno risposto alla terapia con 5 mg/kg ma che hanno perso la risposta, indicano che alcuni pazienti possono recuperare la risposta aumentando la dose (vedere paragrafo 5.1). È necessario valutare attentamente se continuare la terapia in pazienti che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico dopo l'aggiustamento della dose.

Malattia di Crohn fistolizzante in fase attiva
5 mg/kg somministrati in infusione endovenosa seguita da infusioni supplementari di 5 mg/kg alla settimana 2 e 6 dalla prima infusione. Se un paziente non risponde dopo 3 dosi, non gli si deve somministrare nessun ulteriore trattamento con infliximab.

Nei pazienti che rispondono, le soluzioni alternative per un trattamento continuo sono:
- Mantenimento: infusioni supplementari di 5 mg/kg ogni 8 settimane o
- Risomministrazione: una infusione di 5 mg/kg se i segni e i sintomi della malattia ripresentano, seguita da infusioni di 5 mg/kg ogni 8 settimane (vedere sotto "Risomministrazione" e il paragrafo 4.4).

Sebbene manchino dati comparativi, dati limitati in pazienti che inizialmente hanno risposto alla

terapia con 5 mg/kg ma che hanno perso la risposta, indicano che alcuni pazienti possono recuperare la risposta aumentando la dose (vedere paragrafo 5.1). È necessario valutare attentamente se continuare la terapia in pazienti che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico dopo l'aggiustamento della dose.

Nella malattia di Crohn, l'esperienza di risomministrazione, se i segni e i sintomi della malattia persistono, è limitata e non sono disponibili dati comparativi di rischio/beneficio delle terapie alternative per un trattamento continuo.

Colite ulcerosa
Una infusione endovenosa di 5 mg/kg seguita da infusioni supplementari di 5 mg/kg alle settimane 2 e 6 dalla prima infusione, poi ripetute ogni 8 settimane.

I dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica viene solitamente raggiunta entro 14 settimane dall'inizio del trattamento, cioè dopo tre somministrazioni. È necessario valutare attentamente se continuare la terapia in pazienti che non rispondono entro questo periodo di tempo.

Spondilite anchilosante
Una infusione endovenosa di 5 mg/kg seguita da infusioni supplementari di 5 mg/kg alle settimane 2 e 6 dalla prima infusione, poi ripetute dopo un tempo che può variare dalle 6 alle 8 settimane. Se un paziente non risponde entro 6 settimane (cioè dopo 2 dosi) non deve ricevere nessun ulteriore trattamento con infliximab.

Artrite psoriasica
Una infusione endovenosa di 5 mg/kg seguita da infusioni supplementari di 5 mg/kg alle settimane 2 e 6 dalla prima infusione, poi ripetute ogni 8 settimane.

Psoriasi
Una infusione endovenosa di 5 mg/kg seguita da infusioni supplementari di 5 mg/kg alle settimane 2 e 6 dalla prima infusione, poi ripetute ogni 8 settimane. Se un paziente non risponde entro 14 settimane (cioè dopo 4 dosi), non si devono somministrare ulteriori trattamenti di infliximab.

Risomministrazione per la malattia di Crohn e l'artrite reumatoide
Se i segni e i sintomi della malattia si ripresentano, infliximab può essere somministrato nuovamente entro 16 settimane dall'ultima infusione. Negli studi clinici, le reazioni di ipersensibilità ritardata sono state "non comuni" e si sono verificate dopo intervalli di tempo senza somministrazione di infliximab inferiori ad 1 anno (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). La sicurezza e l'efficacia della risomministrazione non è stata stabilita dopo un periodo superiore alle 16 settimane senza somministrazione di infliximab. Questo si applica sia ai pazienti affetti da malattia di Crohn sia ai pazienti affetti da Artrite reumatoide.

Risomministrazione per la colite ulcerosa
Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia delle risomministrazioni effettuate ad intervalli diversi dalle 8 settimane (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Risomministrazione per la spondilite anchilosante
Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia delle risomministrazioni diverse da quelle effettuate con un intervallo da 6 a 8 settimane (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Risomministrazione per l'artrite psoriasica
Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia delle risomministrazioni effettuate ad intervalli diversi dalle 8 settimane (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Risomministrazione per la psoriasi
Un'esperienza limitata nella psoriasi derivante dal ritrattamento con una singola dose di infliximab dopo un intervallo di 20 settimane, suggerisce un'efficacia ridotta e un'incidenza maggiore di reazioni all'infusione di grado da leggero a moderato quando paragonate al regime di induzione iniziale (vedere paragrafo 5.1).

Un'esperienza limitata, derivante dal ritrattamento successivo ad un peggioramento della malattia attraverso un regime di re-induzione, suggerisce un'alta incidenza di reazioni all'infusione, comprese quelle gravi, se confrontate con quelle a 8 settimane di trattamento di mantenimento (vedere paragrafo 4.8).

Risomministrazione nelle diverse indicazioni
Nel caso in cui la terapia di mantenimento venga interrotta e vi fosse la necessità di riprendere il trattamento, l'uso di un regime di re-induzione non è raccomandato (vedere paragrafo 4.8). In questa situazione, il trattamento con infliximab deve riiniziare come dose singola seguita dalla dose di mantenimento, come da raccomandazioni descritte sopra.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono stati condotti studi specifici con infliximab in pazienti anziani. Negli studi clinici non sono state osservate differenze sostanziali correlate all'età nella clearance o nel volume di distribuzione. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). Per maggiori informazioni sulla sicurezza di infliximab in pazienti anziani (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Compromissione renale e/o epatica

Infliximab non è stato studiato in questa popolazione di pazienti. Non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Malattia di Crohn (6-17 anni)
Una dose di 5 mg/kg somministrata per infusione endovenosa seguita da successive infusioni di dosi di 5 mg/kg a 2 e 6 settimane dopo la prima infusione e successivamente ogni 8 settimane. I dati disponibili non supportano l'ulteriore trattamento con infliximab nei bambini e negli adolescenti che non rispondono entro le prime 10 settimane di trattamento (vedere paragrafo 5.1).

Alcuni pazienti possono richiedere un intervallo di tempo tra le dosi più breve per mantenere il beneficio clinico, mentre per altri può essere sufficiente un intervallo tra le dosi più lungo. I pazienti che hanno avuto l'intervallo di tempo tra le dosi ridotto a meno di 8 settimane possono essere a maggior rischio di reazioni avverse. È necessario valutare attentamente se continuare la terapia con un intervallo ridotto in quei pazienti che non mostrano alcuna evidenza di beneficio terapeutico aggiuntivo dopo una variazione nell'intervallo di tempo tra le dosi.

La sicurezza e l'efficacia di infliximab nei bambini con malattia di Crohn al di sotto dei 6 anni di età non sono state studiate. I dati di farmacocinetica al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante una posologia nei bambini di età inferiore a 6 anni.

Colite ulcerosa (6-17 anni)
Una dose di 5 mg/kg somministrata per infusione endovenosa seguita da successive infusioni di dosi di 5 mg/kg a 2 e 6 settimane dopo la prima infusione e successivamente ogni 8 settimane. I dati disponibili non supportano l'ulteriore trattamento con infliximab in pazienti pediatrici che non rispondono entro le prime 8 settimane di trattamento (vedere paragrafo 5.1).

La sicurezza e l'efficacia di infliximab nei bambini con colite ulcerosa al di sotto dei 6 anni di età non sono state studiate. I dati di farmacocinetica al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante una posologia nei bambini di età inferiore a 6 anni.

Psoriasi
La sicurezza e l'efficacia di infliximab nei bambini e negli adolescenti, al di sotto dei 18 anni di età, per l'indicazione della psoriasi non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Artrite idiopatica giovanile, artrite psoriasica e spondilite anchilosante
La sicurezza e l'efficacia di infliximab nei bambini e negli adolescenti, al di sotto dei 18 anni di età, per le indicazioni dell'artrite idiopatica giovanile, dell'artrite psoriasica e della spondilite anchilosante non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Artrite reumatoide giovanile
La sicurezza e l'efficacia di infliximab nei bambini e negli adolescenti, al di sotto dei 18 anni di età, per l'indicazione dell'artrite reumatoide giovanile non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8 e 5.2 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla posologia.

Modo di somministrazione

Infliximab deve essere somministrato per via endovenosa in un periodo di 2 ore. Tutti i pazienti trattati con infliximab devono essere tenuti sotto osservazione per almeno 1-2 ore dopo l'infusione per accertare reazioni acute correlate all'infusione. Deve essere tenuto a disposizione un equipaggiamento d'emergenza, quale adrenalina, antistaminici, corticosteroidi ed un respiratore artificiale. I pazienti possono essere pretrattati con, ad esempio, un antistaminico, idrocortisone e/o paracetamolo e la velocità di infusione può essere rallentata per ridurre il rischio di reazioni correlate all'infusione, specialmente se le reazioni correlate all'infusione si sono già verificate in precedenza (vedere paragrafo 4.4).

Infusioni abbreviate nelle indicazioni dell'adulto

In pazienti adulti accuratamente selezionati che hanno tollerato almeno 3 infusioni iniziali di infliximab di 2 ore (fase d'induzione) e che stanno ricevendo la terapia di mantenimento, può essere presa in considerazione la somministrazione di infusioni successive, per un periodo di non meno di 1 ora. Se si verificasse una reazione all'infusione associata all'infusione abbreviata, una velocità d'infusione più lenta può essere considerata per le future infusioni, se il trattamento dovesse continuare. Infusioni abbreviate alle dosi > 6 mg/kg non sono state studiate (vedere paragrafo 4.8).

Per le istruzioni sulla preparazione e la somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altre proteine murine, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con tubercolosi o altre infezioni severe quali sepsi, ascessi, e infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza cardiaca da moderata a severa (Classe III/IV NYHA - *New York Heart Association*) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni all'infusione e ipersensibilità

Infliximab è stato associato a reazioni acute correlate all'infusione, che includono shock anafilattico e reazioni da ipersensibilità ritardata (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni acute all'infusione incluse reazioni anafilattiche si possono verificare durante (entro secondi) o entro poche ore seguenti l'infusione. Se si verificano reazioni acute all'infusione, l'infusione deve essere interrotta immediatamente. Deve essere tenuto a disposizione un equipaggiamento d'emergenza, quale adrenalina, antistaminici, corticosteroidi ed un ventilatore artificiale. I pazienti possono essere pretrattati, ad es., con un antistaminico, idrocortisone e/o paracetamolo per prevenire gli effetti lievi e transitori.

Si possono sviluppare anticorpi contro l'infliximab e sono stati associati ad una maggiore frequenza di reazioni all'infusione. Una bassa percentuale di reazioni all'infusione era rappresentata da gravi reazioni allergiche. È stata inoltre osservata un'associazione tra lo sviluppo di anticorpi contro infliximab e una riduzione della durata della risposta. La somministrazione concomitante di immunomodulatori è stata associata ad una minore incidenza di anticorpi contro infliximab e ad una riduzione della frequenza delle reazioni all'infusione. L'effetto di una terapia immunomodulatoria concomitante era più intenso in pazienti trattati episodicamente che in pazienti soggetti alla terapia di mantenimento. I pazienti che abbiano sospeso la terapia con gli immunosoppressori prima o durante il trattamento con infliximab, presentano un maggiore rischio di sviluppare tali anticorpi. Gli anticorpi contro infliximab non possono essere sempre rilevati nei campioni di siero. Se si verificano reazioni gravi, deve essere approntato un trattamento sintomatico e non devono essere somministrate ulteriori infusioni di infliximab (vedere paragrafo 4.8.).

Negli studi clinici sono state riportate reazioni di ipersensibilità ritardata. I dati disponibili suggeriscono un aumento del rischio di ipersensibilità ritardata all'aumento della durata degli intervalli di tempo senza somministrazione di infliximab. I pazienti devono essere informati di contattare immediatamente il medico in caso si manifestasse una reazione avversa di tipo ritardato (vedere paragrafo 4.8). Se i pazienti vengono ritrattati dopo un periodo prolungato, devono essere strettamente controllati per verificare la comparsa di segni e sintomi di ipersensibilità ritardata.

Infezioni

Prima, durante e dopo il trattamento con infliximab i pazienti devono essere strettamente monitorati per le infezioni tra cui la tubercolosi. Poiché l'eliminazione di infliximab può richiedere fino a sei mesi, il monitoraggio deve continuare durante questo periodo. L'ulteriore trattamento con infliximab non deve essere somministrato qualora un paziente sviluppi infezioni gravi o sepsi.

È necessaria cautela nell'utilizzo di infliximab in pazienti con infezione cronica o anamnesi di infezioni ricorrenti, inclusa la terapia concomitante con immunosoppressori. Si devono informare in modo appropriato i pazienti circa la necessità di evitare l'esposizione a potenziali fattori di rischio di infezioni.

Il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF_{α}) media l'infiammazione e modula le risposte immunitarie cellulari. Dati sperimentali dimostrano che il TNF_{α} è essenziale per la risoluzione delle infezioni intracellulari. L'esperienza clinica dimostra che le difese immunitarie dell'ospite sono compromesse in alcuni pazienti trattati con infliximab.

Va evidenziato che la soppressione del TNF_{α} può mascherare i sintomi di un'infezione quali la febbre.

Un riconoscimento precoce di manifestazioni cliniche atipiche di infezioni gravi e di manifestazioni cliniche tipiche di infezioni rare e inusuali è un punto critico per minimizzare ritardi nella diagnosi e nel trattamento.

I pazienti che assumono medicinali bloccanti il TNF sono più soggetti ad infezioni serie.
In pazienti trattati con infliximab sono state osservate tubercolosi, infezioni batteriche, incluse la sepsi

e la polmonite, infezioni micotiche invasive, virali ed altre infezioni opportunistiche. Alcune di queste infezioni hanno avuto esito fatale; le infezioni opportunistiche più frequentemente riportate con una percentuale di mortalità > 5% includono pneumocistosi, candidiasi, listeriosi e aspergillosi.

I pazienti che sviluppano una nuova infezione in corso di trattamento con infliximab, devono essere attentamente monitorati e sottoposti ad una accurata valutazione diagnostica. La somministrazione di infliximab deve essere interrotta se un paziente sviluppa una nuova infezione seria o sepsi e deve essere iniziata un'appropriata terapia antimicrobica o antifungina fino a quando l'infezione non è risolta.

Tubercolosi

In pazienti trattati con infliximab sono stati riportati casi di tubercolosi attiva. Va evidenziato che nella maggioranza di questi casi, si trattava di tubercolosi extrapolmonare, sia localizzata che diffusa.

Prima di iniziare il trattamento con infliximab, tutti i pazienti devono essere valutati per tubercolosi sia attiva che inattiva ('latente'). Questa valutazione deve includere una dettagliata anamnesi che comprenda una storia personale di tubercolosi o un possibile precedente contatto con una fonte di contagio di tubercolosi e precedenti e/o concomitanti terapie immunosoppressive. In tutti i pazienti devono essere effettuati appropriati test diagnostici (ad es., test cutanei della tubercolina, radiografia del torace e/o test del rilascio di interferone gamma) (possono essere applicate le linee guida locali). Si raccomanda che l' esecuzione di questi test venga riportata sulla scheda di promemoria per il paziente. Si ricorda ai medici prescrittori il rischio di falsi negativi del test cutaneo della tubercolina in particolare in pazienti severamente ammalati o immunocompromessi.

Qualora sia diagnosticata una tubercolosi attiva, la terapia con infliximab non deve essere iniziata. (vedere paragrafo 4.3)

In caso di sospetta tubercolosi inattiva (latente) deve essere consultato un medico con esperienza nel trattamento della tubercolosi. In tutte le situazioni sotto descritte, il rapporto rischio/beneficio della terapia con infliximab deve essere valutato molto attentamente.

Qualora fosse diagnosticata una tubercolosi latente, prima di iniziare la terapia con infliximab deve essere iniziata una terapia anti tubercolare per una tubercolosi latente in accordo alle linee guida locali.

In pazienti che hanno molti o significativi fattori di rischio per la tubercolosi e hanno un test negativo per la tubercolosi latente, una terapia anti-tubercolare deve essere considerata prima dell'inizio di infliximab.

L'uso di una terapia anti-tubercolare deve anche essere considerato prima dell'inizio della terapia con infliximab in pazienti con una storia pregressa di tubercolosi latente o attiva, per i quali non può essere confermato un adeguato corso di trattamento.

Alcuni casi di tubercolosi in fase attiva sono stati segnalati in pazienti trattati con infliximab durante e dopo il trattamento per una tubercolosi latente.

Tutti i pazienti devono essere informati di richiedere il consiglio del medico se durante o dopo il trattamento con infliximab appaiono segni / sintomi suggestivi di tubercolosi (es. tosse persistente, deperimento / perdita di peso, febbricola).

Infezioni fungine invasive

Una infezione fungina invasiva quale aspergillosi, candidiasi, pneumocistosi, istoplasmosi, coccidioidomicosi o blastomicosi, deve essere sospettata in pazienti trattati con infliximab se essi sviluppano una malattia sistemica grave e un medico, con competenza nella diagnosi e nel trattamento di infezioni fungine invasive, deve essere consultato in uno stadio precoce quando si visitano questi pazienti. Le infezioni fungine invasive possono presentarsi come malattia disseminata piuttosto che

localizzata e i test antigenici e anticorpali possono essere negativi in alcuni pazienti con infezione attiva. Una appropriata terapia antifungina empirica deve essere considerata nel percorso diagnostico, prendendo in considerazione sia il rischio di una infezione fungina severa, sia i rischi della terapia antifungina.

Per i pazienti che hanno vissuto o viaggiato in regioni dove sono endemiche infezioni fungine invasive quali istoplasmosi, coccidioidomicosi o blastomicosi, i benefici e i rischi del trattamento con infliximab devono essere attentamente valutati prima di iniziare la terapia con infliximab.

Malattia di Crohn fistolizzante
I pazienti con malattia di Crohn fistolizzante con fistole acute in fase suppurativa non devono iniziare la terapia con infliximab finché non sia stata esclusa una fonte di possibile infezione, in particolar modo ascesso (vedere paragrafo 4.3).

Riattivazione di epatite B (HBV)

La riattivazione dell'epatite B si è osservata in pazienti trattati con un TNF-antagonista, incluso infliximab e che erano portatori cronici di questo virus. In alcuni casi si sono verificati degli esiti fatali.

I pazienti devono essere valutati per l'infezione da HBV prima di iniziare il trattamento con infliximab. Per i pazienti positivi al test per l'infezione da HBV è raccomandata una consultazione con un medico esperto nel trattamento dell'epatite B. I portatori di HBV che richiedono un trattamento con infliximab devono essere strettamente monitorati sui segni e i sintomi dell'infezione attiva da HBV per tutta la durata della terapia e per molti mesi successivi al termine della stessa. Non sono disponibili dati sufficienti su pazienti portatori di HBV trattati con terapia antivirale in associazione con terapia con TNF-antagonista per prevenire la riattivazione del HBV. In pazienti che sviluppano la riattivazione del HBV, il trattamento con infliximab deve essere interrotto e deve essere iniziata una efficace terapia antivirale con appropriato trattamento di supporto.

Eventi epatobiliari

Durante il periodo di post-commercializzazione di infliximab, sono stati osservati casi di itterizia e di epatite non infettiva, alcuni con caratteristiche di epatite autoimmune. Si sono verificati casi isolati di insufficienza epatica sfociati in un trapianto epatico o morte. In pazienti con segni e sintomi di disfunzione epatica deve essere valutato il livello del danno epatico. Se si sviluppa itterizia e/o un aumento di ALT 5 volte superiore al limite della norma, è necessario interrompere il trattamento con infliximab e si deve intraprendere un approfondito esame delle condizioni di anomalia.

Associazione di un TNF-alfa inibitore e anakinra

Negli studi clinici di associazione di anakinra ed etanercept, un altro inibitore del TNF_{α}, etanercept, si sono verificate infezioni gravi e neutropenia, senza un beneficio clinico aggiuntivo rispetto all'utilizzo del solo etanercept. Data la natura delle reazioni avverse osservate con l'associazione di etanercept e anakinra, possono verificarsi tossicità similari con l'associazione di anakinra e altri inibitori del TNF_{α}. Pertanto, l'associazione di infliximab e anakinra non è raccomandata.

Associazione di un TNF-alfa inibitore e abatacept

Negli studi clinici, l'utilizzo combinato di TNF-antagonisti e abatacept è stato associato ad un aumento del rischio di infezioni, comprese le infezioni gravi, rispetto ai TNF-antagonisti utilizzati da soli, senza un aumento del beneficio clinico. L'associazione di infliximab e abatacept non è raccomandata.

Associazione con altre terapie biologiche

Ci sono informazioni insufficienti riguardo l'uso concomitante di infliximab con altre terapie biologiche usate per trattare le stesse condizioni di infliximab. L'uso concomitante di infliximab con

questi biologici non è raccomandato a causa della possibilità di un aumento del rischio di infezione, e di altre potenziali interazioni farmacologiche.

Sostituzione tra biologici DMARD

Si deve usare cautela e i pazienti devono continuare ad essere monitorati quando si passa da un biologico ad un altro, poiché la sovrapposizione dell'attività biologica può ulteriormente aumentare il rischio di reazioni avverse, compresa l'infezione.

Vaccinazioni

Si raccomanda che i pazienti abbiano effettuato, ove possibile, tutte le vaccinazioni in accordo alle più recenti linee guida, prima di iniziare la terapia con Remsima. I pazienti in terapia con infliximab possono ricevere vaccinazioni simultanee, ad eccezione dei vaccini vivi (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

In un sottogruppo di 90 adulti con artrite reumatoide dello studio ASPIRE, una proporzione similare di pazienti in ogni gruppo di trattamento (metotrexato più: placebo [n = 17], infliximab 3 mg/kg [n = 27] o Remsima 6 mg/kg [n = 46]) ha mostrato un aumento effettivo di due volte dei titoli anticorpali di un vaccino pneumococcico polivalente, indicando che infliximab non ha interferito con le risposte immunitarie di tipo umorale indipendenti dalle cellule T. Tuttavia, studi tratti dalla letteratura per le varie indicazioni (ad es., artrite reumatoide, psoriasi, malattia di Crohn) suggeriscono che le vaccinazioni con virus non vivo, ricevute durante il trattamento con terapie anti-TNF, incluso infliximab, possono provocare una risposta immunitaria più bassa rispetto ai pazienti non trattati con terapia anti-TNF.

Vaccini vivi/agenti terapeutici infettivi

In pazienti trattati con terapia anti-TNF, sono disponibili dati limitati sulla risposta ad una vaccinazione con vaccini vivi o sulla trasmissione secondaria dell'infezione con la somministrazione di vaccini vivi. L'uso di vaccini vivi può provocare infezioni cliniche, comprese le infezioni disseminate. La somministrazione concomitante di vaccini vivi con infliximab non è raccomandata.

Esposizione dei lattanti *in utero*

Nei lattanti esposti *in utero* a infliximab, è stato riportato un esito fatale dovuto ad una infezione disseminata da bacillo di Calmette Guérin (BCG) dopo la somministrazione di vaccino BCG dopo la nascita. Prima della somministrazione di vaccini vivi a lattanti esposti *in utero* a infliximab si raccomanda un periodo di attesa di dodici mesi dopo la nascita. Se i livelli sierici di infliximab non sono rilevabili nel lattante o la somministrazione di infliximab è stata limitata al primo trimestre di gravidanza, la somministrazione di un vaccino vivo può essere considerata più precocemente, se vi è un chiaro beneficio clinico per il singolo lattante (vedere paragrafo 4.6).

Esposizione dei lattanti attraverso il latte materno

La somministrazione di un vaccino vivo a un lattante in allattamento mentre la madre sta ricevendo infliximab non è raccomandata a meno che i livelli sierici di infliximab del lattante siano non rilevabili (vedere paragrafo 4.6).

Agenti terapeutici infettivi

Altri usi di agenti terapeutici infettivi come i batteri vivi attenuati (ad esempio, instillazioni endovescicali con BCG per il trattamento del cancro) possono provocare infezioni cliniche, comprese le infezioni disseminate. Si raccomanda di non somministrare gli agenti terapeutici infettivi in in associazione con infliximab.

Reazioni autoimmuni

La relativa deficienza del TNF_{α} provocata dalla terapia anti-TNF, può portare all'avvio di un processo autoimmune. Qualora un paziente presenti sintomi predittivi di una sindrome simil-lupus in seguito al trattamento con infliximab e risulti positivo per gli anticorpi anti-DNA a doppia elica, non deve essere somministrato l'ulteriore trattamento con infliximab (vedere paragrafo 4.8).

Effetti a livello del sistema nervoso

L'uso di agenti bloccanti il TNF, compreso infliximab, è stato associato a casi di comparsa o esacerbazione di sintomi clinici e/o delle evidenze radiografiche di patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale, inclusa la sclerosi multipla, e di patologie demielinizzanti periferiche, inclusa la sindrome di Guillain-Barré. In pazienti con patologie demielinizzanti preesistenti o di recente manifestazione, i benefici ed i rischi del trattamento con anti-TNF devono essere valutati con attenzione prima di iniziare la terapia con infliximab. L'interruzione della terapia con infliximab deve essere presa in considerazione in caso di comparsa di queste patologie.

Neoplasie maligne e malattie linfoproliferative

Nelle fasi controllate degli studi clinici con medicinali inibitori del TNF è stato osservato un numero maggiore di casi di neoplasie maligne incluso linfoma tra i pazienti che avevano ricevuto un inibitore del TNF rispetto ai pazienti di controllo. Durante gli studi clinici effettuati con infliximab, in tutte le indicazioni approvate, l'incidenza di linfoma in pazienti trattati con infliximab era maggiore rispetto a quella attesa nella popolazione in generale, ma la frequenza di linfoma era rara. Nell'esperienza post-commercializzazione, sono stati riportati casi di leucemia in pazienti trattati con un antagonista del TNF. Vi è un rischio di base maggiore di sviluppare un linfoma e la leucemia in pazienti con artrite reumatoide affetti da una patologia infiammatoria molto attiva e di vecchia data che complica la valutazione del rischio.

In uno studio clinico esplorativo in cui si è valutato l'utilizzo di infliximab in pazienti con patologia polmonare cronica ostruttiva (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, COPD) di grado da moderato a severo, è stato segnalato un maggior numero di casi di neoplasie maligne in pazienti trattati con infliximab rispetto ai pazienti del gruppo di controllo. Tutti i pazienti erano forti fumatori. Occorre prestare attenzione nel valutare il trattamento di pazienti con maggior rischio di neoplasia maligna in quanto forti fumatori.

Sulla base delle attuali conoscenze, non si può escludere il rischio di sviluppare linfomi o neoplasie maligne in pazienti trattati con un inibitore del TNF (vedere paragrafo 4.8). Occorre prestare attenzione nel prendere in considerazione una terapia con inibitori del TNF in pazienti con anamnesi di neoplasia maligna o nel valutare un trattamento prolungato in pazienti che sviluppano una neoplasia maligna.

Si deve inoltre prestare attenzione in pazienti affetti da psoriasi e trattati ampiamente in precedenza con immunosoppressori o per periodi prolungati con PUVA.

Nell'esperienza post-commercializzazione, neoplasie maligne, di cui alcune fatali, sono state riportate tra i bambini, gli adolescenti e i giovani adulti (fino a 22 anni) trattati con medicinali inibitori del TNF (inizio della terapia ≤ 18 anni di età), incluso infliximab. Approssimativamente metà dei casi erano linfomi. Gli altri casi erano rappresentati da una varietà di diverse neoplasie maligne e includevano rare neoplasie maligne usualmente associate con l′immunosoppressione. Un rischio per lo sviluppo di neoplasie maligne in pazienti trattati con inibitori del TNF non può essere escluso.

Dopo l'immissione in commercio del medicinale sono stati segnalati casi di linfoma epatosplenico a cellule T (HSTCL, *Hepatosplenic T-cell lymphoma*) in pazienti trattati con agenti bloccanti il TNF, incluso infliximab. Questa rara forma di linfoma a cellule T ha un decorso estremamente aggressivo ed un esito solitamente fatale. Quasi tutti i pazienti avevano ricevuto un trattamento con AZA o 6-MP in in associazione o immediatamente prima di un bloccante del TNF. La grande maggioranza dei casi con infliximab si sono verificati in pazienti affetti da malattia di Crohn o colite ulcerosa e la maggior parte dei casi sono stati segnalati negli adolescenti o nei giovani adulti di sesso maschile. Il rischio

potenziale dell'associazione di AZA o 6-MP e infliximab deve essere attentamente considerato. Non è possibile escludere un rischio di sviluppo del linfoma epatosplenico a cellule T in pazienti trattati con infliximab (vedere paragrafo 4.8).

Il melanoma e il carcinoma a cellule di Merkel sono stati riportati in pazienti sottoposti ad una terapia con un bloccante del TNF, compreso infliximab (vedere paragrafo 4.8). È raccomandato un esame periodico della pelle, in modo particolare per i pazienti con fattori di rischio per il cancro della pelle.

Uno studio di coorte retrospettivo basato su i dati dei registri sanitari nazionali svedesi ha riscontrato un aumento dell'incidenza di cancro della cervice uterina nelle donne con artrite reumatoide trattate con infliximab rispetto alle pazienti mai trattate con terapie biologiche o alla popolazione generale, comprese quelle di oltre 60 anni di età. Screening periodici devono proseguire nelle donne trattate con infliximab, comprese quelle di oltre 60 anni di età.

Tutti i pazienti con colite ulcerosa che presentano un maggior rischio di sviluppare displasia o carcinoma al colon (per esempio, pazienti con colite ulcerosa di lungo decorso o colangite sclerosante primaria) o che hanno una storia medica di displasia o di carcinoma del colon devono essere monitorati in rapporto a tale displasia a intervalli regolari, prima di iniziare la terapia e durante il corso della malattia. Questa valutazione deve includere una colonscopia e biopsie in accordo alle linee guida locali. I dati attuali non indicano che il trattamento con infliximab influenza il rischio di sviluppare displasia o tumore del colon.

Poiché non è stata stabilita la possibilità di un maggior rischio di sviluppare un tumore in pazienti in trattamento con infliximab con displasia di recente diagnosi, il rapporto rischio/beneficio del proseguimento della terapia nei singoli pazienti deve essere attentamente preso in considerazione dal medico.

Insufficienza cardiaca

Infliximab deve essere utilizzato con cautela in pazienti con insufficienza cardiaca lieve (classe I/II NYHA). I pazienti devono essere strettamente controllati e il trattamento con infliximab deve essere interrotto in pazienti che presentano nuovi sintomi od un peggioramento dei sintomi dell'insufficienza cardiaca (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Reazioni ematologiche

In pazienti in trattamento con medicinali anti-TNF, compreso infliximab, sono stati segnalati casi di pancitopenia, leucopenia, neutropenia e trombocitopenia. Tutti i pazienti devono essere informati di rivolgersi immediatamente al medico nel caso sviluppassero segni o sintomi compatibili per discrasie ematiche (ad es. febbre persistente, ecchimosi, sanguinamento e pallore). L'interruzione della terapia con infliximab deve essere presa in considerazione in pazienti con confermate alterazioni ematologiche significative.

Altri

Qualora si pianifichi un intervento chirurgico deve essere presa in considerazione la lunga emivita di eliminazione di infliximab. Un paziente che richieda un intervento chirurgico nel corso di trattamento con infliximab, deve essere strettamente monitorato per l'aumentato rischio di complicazioni infettive e non infettive e devono essere prese in considerazione appropriate misure (vedere paragrafo 4.8).

Il fallimento nella risposta al trattamento per la malattia di Crohn può indicare la presenza di stenosi fibrotiche rigide che possono richiedere un trattamento chirurgico. Non ci sono evidenze cliniche che suggeriscono che infliximab peggiora o causa stenosi fibrotiche.

Popolazioni speciali

Anziani

L'incidenza di infezioni gravi in pazienti di 65 anni e oltre trattati con infliximab è stata superiore rispetto a quella in pazienti al di sotto dei 65 anni di età. Alcune di queste hanno avuto esito fatale. Deve essere posta particolare attenzione al rischio di infezione quando vengono trattati gli anziani (vedere paragrafo 4.8).

Popolazione pediatrica

Infezioni
Negli studi clinici, le infezioni sono state riportate con maggiore frequenza nelle popolazioni pediatriche rispetto a quelle adulte (vedere paragrafo 4.8).

Vaccinazioni
Si raccomanda che i pazienti pediatrici abbiano effettuato, ove possibile, tutte le vaccinazioni in accordo alle più recenti linee guida, prima di iniziare la terapia con Remsima. I pazienti pediatrici in terapia con infliximab possono ricevere vaccinazioni simultanee, ad eccezione dei vaccini vivi (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

Neoplasie maligne e disordini linfoproliferativi
Nell'esperienza post-commercializzazione, neoplasie maligne, di cui alcune fatali, sono state riportate tra i bambini, gli adolescenti e i giovani adulti (fino a 22 anni) trattati con medicinali inibitori del TNF (inizio della terapia ≤ 18 anni di età), incluso infliximab. Approssimativamente metà dei casi erano linfomi. Gli altri casi erano rappresentati da una varietà di diverse neoplasie maligne e includevano rare neoplasie maligne usualmente associate con l′immunosoppressione. Non può essere escluso un rischio per lo sviluppo di neoplasie maligne nei bambini e negli adolescenti trattati con inibitori del TNF.

Dopo l'immissione in commercio del medicinale sono stati segnalati casi di linfoma epatosplenico a cellule T in pazienti trattati con agenti bloccanti il TNF, incluso infliximab. Questa rara forma di linfoma a cellule T ha un decorso estremamente aggressivo ed un esito solitamente fatale. Quasi tutti i pazienti avevano ricevuto un trattamento con AZA o 6-MP in in associazione o immediatamente prima di un bloccante del TNF. La grande maggioranza dei casi con infliximab si sono verificati in pazienti affetti da malattia di Crohn o colite ulcerosa e la maggior parte dei casi sono stati segnalati negli adolescenti o nei giovani adulti di sesso maschile. Il rischio potenziale dell'associazione di AZA o 6-MP e infliximab deve essere attentamente considerato. Non è possibile escludere un rischio di sviluppo del linfoma epatosplenico a cellule T in pazienti trattati con infliximab (vedere paragrafo 4.8).

Eccipienti con effetto noto

Contenuto di sodio

Remsima contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio". Tuttavia, Remsima viene diluito utilizzando una soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per infusione. Ciò deve essere preso in considerazione in pazienti che seguono una dieta con regime controllato di sodio (vedere paragrafo 6.6).

Polisorbato 80

Questo medicinale contiene 0,5 mg di polisorbato 80 per ogni flaconcino equivalente a 0,05 mg/mL. I polisorbati possono causare reazioni allergiche. In caso di allergie note, consultare un medico.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Ci sono indicazioni che l'uso concomitante di metotrexato e altri immunomodulatori in pazienti affetti da artrite reumatoide, artrite psoriasica e malattia di Crohn riduca la formazione di anticorpi contro l'infliximab ed aumenti le concentrazioni plasmatiche di infliximab. Tuttavia i risultati non sono certi a causa dei limiti dei metodi utilizzati per il dosaggio di infliximab e degli anticorpi contro infliximab nel siero.

Non sembra che i corticosteroidi alterino la farmacocinetica di infliximab in modo clinicamente rilevante.

Non è raccomandata l'associazione di infliximab con altre terapie biologiche usate per trattare le stesse condizioni di infliximab, compresi anakinra e abatacept, (vedere paragrafo 4.4).

È raccomandato che i vaccini vivi non vengano somministrati contemporaneamente a infliximab. È inoltre raccomandato che i vaccini vivi non vengano somministrati ai lattanti dopo l'esposizione *in utero* a infliximab per 12 mesi dopo la nascita. Se i livelli sierici di infliximab non sono rilevabili nel lattante o la somministrazione di infliximab è stata limitata al primo trimestre di gravidanza, la somministrazione di un vaccino vivo può essere considerata più precocemente, se vi è un chiaro beneficio clinico per il singolo lattante (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione di un vaccino vivo a un lattante in allattamento mentre la madre sta ricevendo infliximab non è raccomandata a meno che i livelli sierici di infliximab del lattante siano non rilevabili (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Gli agenti terapeutici infettivi non devono essere somministrati contemporaneamente a infliximab (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono considerare l'uso di un adeguato metodo contraccettivo per prevenire la gravidanza e continuarne l'uso per almeno 6 mesi dopo l'ultima somministrazione di infliximab.

Gravidanza

Un numero moderato di dati raccolti in modo prospettico, su pazienti in gravidanza esposte a infliximab con esiti noti su nati vivi, delle quali circa 1.100 esposte durante il primo trimestre, non ha evidenziato un aumento del tasso di malformazione nel neonato.

Sulla base di uno studio osservazionale condotto in nord Europa, è stato osservato un aumentato rischio (OR, IC 95%; valore p) per la sezione C (1,50, 1,14-1,96; p = 0,0032), di nascita pretermine (1,48, 1,05-2,09; p = 0,024), di nati piccoli per età gestazionale (2,79, 1,54-5,04; p = 0,0007) e di basso peso alla nascita (2,03, 1,41-2,94; p = 0,0002) in donne esposte a infliximab durante la gravidanza (con o senza immunomodulatori/corticosteroidi, 270 gravidanze) rispetto alle donne esposte solamente a immunomodulatori e/o corticosteroidi (6.460 gravidanze). Il potenziale contributo dell'esposizione a infliximab e/o la severità della malattia di base in questi esiti non è chiara.

A causa dell'inibizione del $TNF_{\alpha,}$ infliximab somministrato durante la gravidanza può alterare le normali risposte immunitarie del neonato. In uno studio di tossicità sullo sviluppo effettuato sul topo, utilizzando un anticorpo analogo che inibisce selettivamente la funzionalità del TNF_{α} del topo, non è stata riscontrata né tossicità materna, né embriotossicità, né teratogenicità (vedere paragrafo 5.3).

L'esperienza clinica disponibile è limitata. Infliximab deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se chiaramente necessario.

Infliximab passa attraverso la placenta ed è stato rilevato nel siero dei lattanti fino a 12 mesi dopo la nascita. Dopo l'esposizione *in utero* a infliximab, i lattanti possono avere un rischio più elevato di

infezione, compresa un'infezione disseminata grave che può avere un esito fatale. La somministrazione di vaccini vivi (ad es.il vaccino BCG) a lattanti esposti *in utero* a infliximab non è raccomandata per almeno 12 mesi dopo la nascita (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Se i livelli sierici di infliximab non sono rilevabili nel lattante o la somministrazione di infliximab è stata limitata al primo trimestre di gravidanza, la somministrazione di un vaccino vivo può essere considerata più precocemente, se vi è un chiaro beneficio clinico per il singolo lattante. Sono stati segnalati anche casi di agranulocitosi (vedere paragrafo 4.8).

Allattamento

Dati limitati provenienti dalla letteratura pubblicata indicano che sono stati rilevati bassi livelli di infliximab nel latte materno a concentrazioni fino al 5 % del livello del siero materno. Infliximab è stato rilevato anche nel siero del lattante dopo esposizione ad infliximab attraverso il latte materno. Mentre si prevede che l'esposizione sistemica in un lattante in allattamento sia bassa poichè infliximab è ampiamente degradato nel tratto gastrointestinale, la somministrazione di vaccini vivi a un lattante in allattamento mentre la madre sta ricevendo infliximab non è raccomandata a meno che i livelli sierici di infliximab del lattante siano non rilevabili. L'uso di infliximab può essere preso in considerazione durante l'allattamento.

Fertilità

Sono disponibili dati preclinici insufficienti per trarre conclusioni sugli effetti di infliximab sulla fertilità e sulla funzione riproduttiva generale (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Remsima può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. A seguito della somministrazione di infliximab si possono avere dei capogiri (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'infezione delle vie aeree superiori è stata la più comune reazione avversa (ADR) riportata negli studi clinici, riscontrata nel 25,3% dei pazienti trattati con infliximab rispetto al 16,5% dei pazienti di controllo. Le più gravi ADR associate all'uso degli inibitori del TNF, riportate per infliximab, includono riattivazione del virus HBV, insufficienza cardiaca congestizia (CHF, *Congestive Heart Failure*), infezioni gravi (incluse sepsi, infezioni opportunistiche e TB), malattia da siero (reazioni di ipersensibilità ritardata), reazioni ematologiche, lupus eritematoso sistemico/sindrome simil-lupus, malattie demielinizzanti, eventi epatobiliari, linfoma, HSTCL, leucemia, carcinoma a cellule di Merkel, melanoma, neoplasia maligna pediatrica, sarcoidosi/reazione di tipo sarcoide, ascesso intestinale o perianale (nella malattia di Crohn) e gravi reazioni all'infusione (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 1 sono elencate le ADR segnalate in corso di studi clinici, così come le reazioni avverse, alcune con esito fatale, riportate dopo la commercializzazione. Nell′ambito della Classificazione per Sistemi e Organi, le reazioni avverse sono elencate in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All′interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1
Reazioni avverse in corso di studi clinici e dopo la commercializzazione

Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Infezione virale (es. influenza, infezione da herpes virus, COVID-19*).
Comune:	Infezioni batteriche (es. sepsi, cellulite, ascesso).
Non comune:	Tubercolosi, infezioni fungine (es. candidiasi, onicomicosi).
Raro:	Meningite, infezioni opportunistiche (quali infezioni fungine invasive [pneumocistosi, istoplasmosi, aspergillosi, coccidioidomicosi, criptococcosi, blastomicosi] infezioni batteriche [micobatterica atipica, listeriosi, salmonellosi], e infezioni virali [citomegalovirus]), infezioni parassitarie, riattivazione di epatite B.
Non nota:	Infezione breakthrough dopo vaccinazione (dopo l'esposizione *in utero* a infliximab)**.
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Raro:	Linfoma, linfoma non-Hodgkin, malattia di Hodgkin, leucemia, melanoma, tumore della cervice uterina.
Non nota:	Linfoma epatosplenico a cellule T- (essenzialmente pazienti adolescenti e giovani adulti maschi con malattia di Crohn e colite ulcerosa), carcinoma a cellule di Merkel, sarcoma di Kaposi.
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune:	Neutropenia, leucopenia, anemia, linfoadenopatia.
Non comune:	Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosi.
Raro:	Agranulocitosi (compresi i lattanti esposti *in utero* a infliximab), porpora trombotica trombocitopenica, pancitopenia, anemia emolitica, porpora trombocitopenica idiopatica.
Disturbi del sistema immunitario	
Comune:	Sintomo di allergia respiratoria.
Non comune:	Reazione anafilattica, sindrome simil-lupus, malattia da siero o reazione simil-malattia da siero.
Raro:	Shock anafilattico, vasculite, reazione simil- sarcoide.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non comune:	Dislipidemia.
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Depressione, insonnia.
Non comune:	Amnesia, ansia, confusione, sonnolenza, nervosismo.
Raro:	Apatia.
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Cefalea.
Comune:	Vertigine, capogiro, ipoestesia, parestesia.
Non comune:	Crisi epilettica, neuropatia.
Raro:	Mielite trasversa, malattie demielinizzanti del sistema nervoso centrale (malattia simil-sclerosi multipla e neurite ottica), malattie demielinizzanti periferiche (come la sindrome di Guillain-Barré, le polineuropatie infiammatorie demielinizzanti croniche e le neuropatie motorie multifocali).
Non nota:	Accidenti cerebrovascolari in stretta associazione temporale con l'infusione.

Patologie dell'occhio	
Comune:	Congiuntivite.
Non comune:	Cheratite, edema periorbitale, orzaiolo.
Raro:	Endoftalmite.
Non nota:	Perdita transitoria della vista che si manifesta durante o entro 2 ore dall'infusione.
Patologie cardiache	
Comune:	Tachicardia, palpitazioni.
Non comune:	Insufficienza cardiaca (nuova insorgenza o peggioramento), aritmia, sincope, bradicardia.
Raro:	Cianosi, versamento pericardico.
Non nota:	Ischemia miocardica/infarto miocardico
Patologie vascolari	
Comune:	Ipotensione, ipertensione, ecchimosi, vampate di calore, rossore.
Non comune:	Ischemia periferica, tromboflebite, ematoma.
Raro:	Insufficienza circolatoria, petecchie, vasospasmo.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune:	Infezione delle alte vie respiratorie, sinusite.
Comune:	Infezione delle basse vie respiratorie (es. bronchite, polmonite), dispnea, epistassi.
Non comune:	Edema polmonare, broncospasmo, pleurite, versamento pleurico.
Raro:	Malattie polmonari interstiziali (incluse malattie rapidamente progressive, fibrosi polmonare e polmonite).
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Dolore addominale, nausea.
Comune:	Emorragia gastrointestinale, diarrea, dispepsia, reflusso gastroesofageo, stipsi.
Non comune:	Perforazione intestinale, stenosi intestinale, diverticolite, pancreatite, cheilite.
Patologie epatobiliari	
Comune:	Funzione epatica anormale, transaminasi aumentate.
Non comune:	Epatite, danno epatocellulare, colecistite.
Raro:	Epatite autoimmune, itterizia.
Non nota:	Insufficienza epatica.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	Nuova insorgenza o aggravamento di psoriasi, inclusa la forma pustolosa (essenzialmente palmo-plantare), orticaria, eruzione cutanea, prurito, iperidrosi, cute secca, dermatite micotica, eczema, alopecia.
Non comune:	Eruzione bollosa, seborrea, rosacea, papilloma cutaneo, ipercheratosi, anomala pigmentazione della cute.
Raro:	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, foruncolosi, dermatosi bollosa da IgA lineari (LABD), pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), reazioni lichenoidi
Non nota:	Peggioramento dei sintomi di dermatomiosite.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune:	Artralgia, mialgia, dolore dorsale..
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Infezione delle vie urinarie.
Non comune:	Pielonefrite.
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune:	Vaginite.

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Reazioni correlate all'infusione, dolore.
Comune:	Dolore toracico, stanchezza, febbre, reazioni al sito di iniezione, brividi, edema.
Non comune:	Guarigione compromessa.
Raro:	Lesione granulomatosa.
Esami diagnostici	
Non comune:	Autoanticorpo positivo, peso aumentato[1].
Raro:	Alterazioni del fattore del complemento.
TraumatismiLesioni Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	
Non nota:	Complicazioni post-procedura (incluse complicazioni infettive e non infettive)

* COVID-19 è stato osservato con Remsima somministrato per via sottocutanea

**compresa la tubercolosi bovina (infezione disseminata da BCG), vedere paragrafo 4.4

[1] Al mese 12 del periodo di controllo per gli studi clinici sugli adulti in tutte le indicazioni, l'aumento di peso mediano è stato di 3,50 kg per i soggetti trattati con infliximab vs. 3,00 kg per i soggetti trattati con placebo. L'aumento di peso mediano per le indicazioni relative alle malattie infiammatorie intestinali è stato di 4,14 kg per i soggetti trattati con infliximab vs. 3,00 kg per i soggetti trattati con placebo e l'aumento di peso mediano per le indicazioni reumatologiche è stato di 3,40 kg per i soggetti trattati con infliximab vs. 3,00 kg per i soggetti trattati con placebo.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni correlate all'infusione

Negli studi clinici, una reazione correlata all'infusione è stata definita come ogni evento avverso verificatosi durante un'infusione o entro 1 ora dopo l'infusione. Negli studi clinici di fase III, il 18% dei pazienti trattati con infliximab rispetto al 5% dei pazienti trattati con placebo, ha presentato una reazione correlata all'infusione. Nel complesso, una più elevata proporzione di pazienti, che ha ricevuto la monoterapia con infliximab, ha presentato una reazione correlata con l'infusione rispetto ai pazienti che hanno ricevuto infliximab in in associazione con immunomodulatori. Circa il 3% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa delle reazioni correlate all'infusione e tutti i pazienti si sono ristabiliti con o senza terapia medica. Dei pazienti trattati con infliximab che avevano una reazione all'infusione durante il periodo d'induzione, fino alla settimana 6, il 27% manifestava una reazione all'infusione durante il periodo di mantenimento, tra la settimana 7 e la settimana 54. Dei pazienti che non hanno avuto una reazione all'infusione durante il periodo d'induzione, il 9% ha manifestato una reazione all'infusione durante il periodo di mantenimento.

In uno studio clinico in pazienti con artrite reumatoide (ASPIRE), le infusioni venivano somministrate nell'arco di 2 ore per le prime 3 infusioni. La durata delle infusioni successive poteva essere ridotta a non meno di 40 minuti in pazienti che non avevano manifestato reazioni gravi all'infusione. In questo studio, il sessantasei per cento dei pazienti (686 su 1040) ha ricevuto almeno una infusione abbreviata della durata di 90 minuti o inferiore e il 44% dei pazienti (454 su 1040) ha ricevuto almeno una infusione abbreviata della durata di 60 minuti o inferiore. In pazienti trattati con infliximab che hanno ricevuto almeno una infusione abbreviata, le reazioni correlate all'infusione si sono verificate nel 15% dei pazienti e gravi reazioni all'infusione si sono verificate nello 0,4% dei pazienti.

In uno studio clinico in pazienti con la malattia di Crohn (SONIC), sono state riscontrate reazioni correlate all'infusione nel 16,6% (27/163) dei pazienti che ricevevano infliximab in monoterapia, nel 5% (9/179) dei pazienti che ricevevano infliximab in associazione con AZA e nel 5,6% (9/161) dei pazienti in trattamento con AZA in monoterapia. Una reazione grave all'infusione (< 1%) si è verificata in un paziente in monoterapia con infliximab.

Nel periodo successivo alla commercializzazione, sono stati associati alla somministrazione di infliximab, dei casi di reazioni anafilattiche, come l'edema di laringe/faringe e severo broncospasmo e crisi epilettica (vedere paragrafo 4.4). Sono stati riportati casi di perdita transitoria della vista che si manifestano durante o entro 2 ore dall'infusione di infliximab. Sono stati riportati eventi (alcuni ad

esito fatale) di ischemia miocardica/infarto miocardico e aritmia, alcuni in stretta associazione temporale con l'infusione di infliximab; sono stati riportati anche accidenti cerebrovascolari in stretta associazione temporale con l'infusione di infliximab.

Reazioni all'infusione successive alla risomministrazione di infliximab

È stato disegnato uno studio clinico in pazienti con psoriasi da moderata a severa per valutare l'efficacia e la sicurezza della terapia di mantenimento a lungo termine, in confronto con il ritrattamento con un regime di induzione di infliximab (massimo di quattro infusioni a 0, 2, 6 e 14 settimane) successivo al peggioramento della malattia. I pazienti non ricevevano alcuna terapia immunosoppressiva concomitante. Nel braccio di ritrattamento, il 4% (8/219) dei pazienti ha avuto esperienze di reazioni gravi all'infusione, verso < 1% (1/222) osservato nella terapia di mantenimento. La maggioranza delle reazioni gravi all'infusione si verificava durante la seconda infusione alla settimana 2. L'intervallo tra l'ultima dose di mantenimento e la prima dose di re-induzione variava tra 35-231 giorni. I sintomi comprendevano, ma non erano limitati a, dispnea, orticaria, edema facciale e ipotensione. In tutti i casi, il trattamento con infliximab è stato interrotto e/o un altro trattamento è stato adottato con la completa risoluzione dei segni e dei sintomi.

Ipersensibilità ritardata

Negli studi clinici, le reazioni di ipersensibilità ritardata non sono state comuni e si sono verificate dopo intervalli di tempo senza somministrazione di infliximab inferiori ad 1 anno. Negli studi sulla psoriasi, si sono verificate precocemente reazioni di ipersensibilità ritardata in corso di trattamento. Segni e sintomi includevano mialgia e/o artralgia con febbre e/o eruzione cutanea, con alcuni pazienti che presentavano prurito, edema facciale, alla mano o alle labbra, disfagia, orticaria, mal di gola e cefalea.

Non sono disponibili dati sufficienti sull'incidenza di reazioni di ipersensibilità ritardata dopo intervalli di tempo senza somministrazione di infliximab superiori ad 1 anno, ma i dati, pur in numero limitato, derivanti dagli studi clinici suggeriscono un aumento del rischio di ipersensibilità ritardata all'aumento della durata degli intervalli di tempo senza somministrazione di infliximab (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio clinico della durata di 1 anno con infusioni ripetute in pazienti con malattia di Crohn (studio ACCENT I), l'incidenza di reazioni derivanti dallo sviluppo di reazioni simili alla malattia da siero è stata del 2,4%.

Immunogenicità

I pazienti che avevano sviluppato anticorpi verso infliximab manifestavano con maggiore probabilità reazioni derivanti dall'infusione (con una frequenza approssimativamente di 2-3 volte superiore). L'uso concomitante di agenti immunosoppressori è sembrato ridurre la frequenza delle reazioni correlate all'infusione.
In studi clinici nei quali sono state somministrate dosi singole e multiple di infliximab comprese tra 1 e 20 mg/kg, sono stati riscontrati anticorpi verso infliximab nel 14% dei pazienti sottoposti ad una qualsiasi terapia immunosoppressiva, e nel 24% dei pazienti senza terapia immunosoppressiva. L'8% dei pazienti con artrite reumatoide trattati ripetutamente con il dosaggio raccomandato e con metotrexato hanno sviluppato anticorpi verso infliximab. In pazienti con artrite psoriasica trattati al dosaggio di 5 mg/kg con o senza metotrexato, si sono sviluppati anticorpi complessivamente nel 15% dei pazienti (nel 4% dei pazienti che ricevevano metotrexato e nel 26% di pazienti che non ricevevano metotrexato al basale). In pazienti con malattia di Crohn che hanno ricevuto il trattamento di mantenimento mediamente il 3,3% dei pazienti che ricevevano immunosoppressori e il 13,3% dei pazienti che non ricevevano immunosoppressori ha sviluppato anticorpi contro infliximab. L'incidenza di anticorpi era di 2-3 volte superiore per i pazienti trattati episodicamente. A causa di limiti metodologici, un test negativo non ha escluso la presenza di anticorpi verso infliximab. Alcuni pazienti che hanno sviluppato titoli elevati di anticorpi verso infliximab hanno presentato una efficacia ridotta. In pazienti affetti da psoriasi e trattati con infliximab in regime di mantenimento, in assenza di

trattamento concomitante con immunomodulatori, circa il 28% ha sviluppato anticorpi verso infliximab (vedere paragrafo 4.4: “Reazioni all’infusione e ipersensibilità”).

Infezioni

In pazienti in trattamento con infliximab sono state osservate tubercolosi, infezioni batteriche, incluse sepsi e polmonite, infezioni micotiche invasive, virali e altre infezioni opportunistiche. Alcune di queste infezioni hanno avuto esito fatale. Le infezioni opportunistiche più frequentemente riportate con una percentuale di mortalità > 5% includono pneumocistosi, candidiasi, listeriosi e aspergillosi (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici, il 36% dei pazienti trattati con infliximab è stato trattato per infezioni, rispetto al 25% dei pazienti trattati con placebo.

In studi clinici sull’artrite reumatoide, l’incidenza di infezioni gravi inclusa la polmonite era maggiore in pazienti trattati con infliximab e metotrexato rispetto a quelli trattati con il solo metotrexato, specialmente a dosi di 6 mg/kg o superiori (vedere paragrafo 4.4).

Tra le segnalazioni spontanee riportate nel periodo successivo alla commercializzazione, le infezioni sono la reazione avversa grave più comune. Alcuni dei casi hanno avuto un esito fatale. Quasi il 50% dei decessi riportati è stato associato ad infezione. Sono stati riportati casi di tubercolosi, talvolta fatali, inclusi casi di tubercolosi miliare e di tubercolosi a localizzazione extrapolmonare (vedere paragrafo 4.4).

Neoplasie maligne e malattie linfoproliferative

In studi clinici effettuati con infliximab in cui sono stati trattati 5.780 pazienti, rappresentanti 5.494 anni-paziente, sono stati rilevati 5 casi di linfomi e 26 casi di neoplasie diverse dal linfoma, rispetto a nessun caso di linfoma e 1 caso di neoplasia diversa da linfoma osservati nei 1.600 pazienti trattati con placebo rappresentanti 941 anni-paziente.

In studi clinici di sicurezza a lungo termine fino a 5 anni effettuati con infliximab, rappresentanti 6.234 anni-paziente (3.210 pazienti), sono stati riportati 5 casi di linfoma e 38 casi di neoplasie diverse dal linfoma.

Sono stati anche riportati casi di neoplasie maligne, incluso il linfoma, durante il periodo di commercializzazione (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio clinico esplorativo che ha coinvolto pazienti con COPD di grado da moderato a severo che erano o fumatori o ex fumatori, 157 pazienti adulti sono stati trattati con infliximab a dosi simili a quelle usate nella artrite reumatoide e nella malattia di Crohn. Nove di questi pazienti hanno sviluppato neoplasie maligne, incluso 1 linfoma. La durata mediana di un *follow-up* è stata di 0,8 anni (incidenza 5,7% [95% IC 2,65%-10,6%]. È stato riportato un caso di neoplasia maligna tra i 77 pazienti del gruppo di controllo (durata mediana di *follow-up* 0,8 anni; incidenza 1,3% [95% IC 0,03%-7,0%]). La maggioranza di tali neoplasie maligne riguardava il polmone o la testa e il collo.

Uno studio di coorte retrospettivo basato sulla popolazione ha riscontrato un aumento dell’incidenza di tumore della cervice uterina nelle donne con artrite reumatoide trattate con infliximab rispetto alle pazienti mai trattate con terapie biologiche o alla popolazione generale, comprese quelle di oltre 60 anni di età (vedere paragrafo 4.4).

In aggiunta, successivamente alla commercializzazione sono stati segnalati casi di linfoma epatosplenico a cellule T in pazienti trattati con infliximab, la grande maggioranza dei casi si sono verificati in pazienti affetti da malattia di Crohn e colite ulcerosa, la maggior parte dei pazienti erano adolescenti o giovani adulti di sesso maschile (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza cardiaca

In uno studio di fase II avente lo scopo di valutare infliximab nella CHF è stata evidenziata una più elevata incidenza di mortalità dovuta al peggioramento dell'insufficienza cardiaca in pazienti trattati con infliximab in particolare in quelli trattati con la dose più elevata di 10 mg/kg (cioè il doppio della dose massima approvata). In questo studio, 150 pazienti con CHF di classe III e IV NYHA (frazione di eiezione ventricolare sinistra ≤ 35%), sono stati trattati con 3 infusioni di infliximab 5 mg/kg, 10 mg/kg, o placebo in un periodo di 6 settimane. A 38 settimane, 9 dei 101 pazienti trattati con infliximab (2 a 5 mg/kg e 7 a 10 mg/kg), sono deceduti mentre si è verificato un caso di decesso tra i 49 pazienti trattati con placebo.

Durante il periodo di commercializzazione sono stati riportati, in pazienti trattati con infliximab, casi di peggioramento dell'insufficienza cardiaca, con e senza fattori scatenanti identificabili. Durante il periodo di commercializzazione sono stati inoltre riportati casi di insufficienza cardiaca di nuova insorgenza, inclusa insufficienza cardiaca in pazienti senza pre-esistenti malattie cardiovascolari note. Alcuni di questi pazienti erano di età inferiore ai 50 anni.

Eventi epatobiliari

Negli studi clinici si sono osservati aumenti lievi o moderati di ALT e AST in pazienti in trattamento con infliximab senza evoluzione verso un danno epatico severo. Sono stati osservati aumenti di ALT ≥ 5 x Limiti Superiori alla Norma (ULN) (vedere tabella 2). Sono stati osservati aumenti di aminotransferasi (più comuni di ALT che di AST) in una maggior proporzione di pazienti in trattamento con infliximab che nei gruppi di controllo, sia quando infliximab veniva somministrato in monoterapia sia quando veniva somministrato in associazione con altri medicinali immunosoppressivi. La gran parte delle anomalie relative alle aminotransferasi erano transitorie; comunque in un numero ridotto di pazienti si sono verificati aumenti prolungati. In generale i pazienti che hanno sviluppato aumenti di ALT e AST erano asintomatici e le anomalie diminuivano o si risolvevano o proseguendo o interrompendo il trattamento con infliximab o cambiando la terapia concomitante. Durante il periodo di sorveglianza post commercializzazione sono stati segnalati casi di itterizia ed epatite, alcuni con caratteristiche di epatite autoimmune, in pazienti in trattamento con infliximab (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 2
Numero di pazienti con aumentata attività di ALT negli studi clinici

Indicazione	Numero di pazienti[3]		Follow-up medio (settimane)[4]		≥ 3 x ULN		≥ 5 x ULN	
	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab
Artrite reumatoide[1]	375	1087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Malattia di Crohn[2]	324	1034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Malattia di Crohn pediatrica	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4%	N/A	1,5%
Colite ulcerosa	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Colite ulcerosa pediatrica	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7%	N/A	1,7%
Spondilite anchilosante	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Artrite psoriasica	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%

Indicazione	Numero di pazienti[3]		Follow-up medio (settimane)[4]		≥ 3 x ULN		≥ 5 x ULN	
	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab
Psoriasi a placche	281	1175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

1 I pazienti nel gruppo placebo hanno ricevuto metotrexato mentre i pazienti nel gruppo infliximab hanno ricevuto sia infliximab che metotrexato.
2 I pazienti del gruppo placebo nei 2 studi di Fase III sulla malattia di Crohn, ACCENT I e ACCENT II, hanno ricevuto una dose iniziale di 5 mg/kg di infliximab all'inizio dello studio e placebo nella fase di mantenimento. I pazienti che sono stati randomizzati nel gruppo di mantenimento con placebo e successivamente passati a infliximab, sono stati inclusi nel gruppo di infliximab nell'analisi delle ALT. Nello studio di Fase IIIb sulla malattia di Crohn, SONIC, i pazienti nel braccio placebo hanno ricevuto AZA 2,5 mg/kg/die come controllo attivo, in aggiunta alle infusioni di infliximab placebo.
3 Numero di pazienti valutati per ALT.
4 Il follow-up medio è basato sui pazienti trattati.

Anticorpi antinucleari (ANA)/anticorpi anti-DNA a doppia elica (dsDNA)

Circa metà dei pazienti trattati in studi clinici con infliximab che erano ANA negativi al basale sono diventati ANA positivi durante lo studio, rispetto a circa un quinto dei pazienti trattati con placebo. Anticorpi anti-dsDNA sono stati recentemente rilevati in circa il 17% dei pazienti trattati con infliximab rispetto allo 0% dei pazienti trattati con placebo. Nell'ultima valutazione, il 57% dei pazienti trattati con infliximab è rimasto positivo agli anticorpi anti-dsDNA. Comunque, segnalazioni di sindromi lupus e lupus simili restano non frequenti (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Pazienti con artrite reumatoide giovanile

Infliximab è stato studiato in uno studio clinico che ha coinvolto 120 pazienti (intervallo di età: 4-17 anni) con artrite reumatoide giovanile in fase attiva indipendentemente dall'utilizzo di metotrexato. I pazienti erano trattati con 3 o 6 mg/kg di infliximab come regime di induzione a 3 dosaggi (settimana 0, 2, 6 o settimana 14,16, 20 rispettivamente) seguite da una terapia di mantenimento ogni 8 settimane, in associazione con metotrexato.

Reazioni all'infusione
Le reazioni all'infusione si sono verificate nel 35% dei pazienti con artrite reumatoide giovanile che ricevevano 3 mg/kg rispetto al 17,5% dei pazienti che ricevevano 6 mg/kg. Nel gruppo infliximab 3 mg/kg, 4 su 60 pazienti hanno presentato una grave reazione all'infusione e 3 pazienti hanno riportato una possibile reazione anafilattica (2 delle quali erano comprese nelle gravi reazioni all'infusione). Nel gruppo che riceveva 6 mg/kg, 2 su 57 pazienti hanno mostrato una grave reazione all'infusione, uno dei quali ha avuto una possibile reazione anafilattica (vedere paragrafo 4.4).

Immunogenicità
Il 38% dei pazienti che ricevevano 3 mg/kg ha sviluppato anticorpi verso infliximab rispetto al 12% dei pazienti che ricevevano 6 mg/kg. I titoli di anticorpi erano notevolmente superiori nel gruppo che riceveva 3 mg/kg rispetto a quello che riceveva 6 mg/kg.

Infezioni
Si sono verificate infezioni nel 68% (41/60) dei bambini che ricevevano 3 mg/kg per 52 settimane, nel 65% (37/57) dei bambini che ricevevano 6 mg/kg di infliximab per 38 settimane e nel 47% (28/60) dei bambini che ricevevano placebo per 14 settimane (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti pediatrici con malattia di Crohn

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate più comunemente in pazienti pediatrici affetti da malattia di Crohn inclusi nello studio REACH (vedere paragrafo 5.1) che in pazienti adulti con malattia di Crohn: anemia (10,7%), sangue nelle feci (9,7%), leucopenia (8,7%), vampate di calore con arrossamento cutaneo (8,7%), infezioni virali (7,8%), neutropenia (6,8%), infezioni batteriche

(5,8%) e reazioni allergiche coinvolgenti il tratto respiratorio (5,8%). Inoltre, sono state riportate fratture ossee (6,8%), tuttavia, non è stata stabilita un'associazione causale. Altre particolari considerazioni sono riportate di seguito.

Reazioni correlate all'infusione
Il 17,5% dei pazienti randomizzati nello studio REACH ha avuto esperienza di 1 o più reazioni all'infusione. Non sono stati segnalati casi gravi di reazioni all'infusione e 2 soggetti nello studio REACH hanno sviluppato reazioni anafilattiche non gravi.

Immunogenicità
Anticorpi anti infliximab sono stati rilevati in 3 (2,9%) dei pazienti pediatrici.

Infezioni
Nello studio REACH infezioni sono state riportate nel 56,3% dei soggetti randomizzati trattati con infliximab. Le infezioni sono state riportate con maggior frequenza nei soggetti che hanno ricevuto le infusioni ogni 8 settimane rispetto a quelli trattati ogni 12 settimane (73,6% e 38,0% rispettivamente), mentre le infezioni gravi sono state riportate in 3 soggetti nel gruppo di mantenimento trattato ogni 8 settimane e in 4 soggetti nel gruppo trattato ogni 12 settimane. Le infezioni riportate più comunemente sono state infezione delle alte vie respiratorie e faringite. L'ascesso era, tra le infezioni gravi, quello più comune. Sono stati riportati 3 casi di polmonite (1 grave) e 2 casi di herpes zoster (entrambi non gravi).

Pazienti pediatrici con colite ulcerosa

Complessivamente, le reazioni avverse riportate nello studio in pazienti pediatrici con colite ulcerosa (C0168T72) sono state generalmente in linea con quelle riportate negli studi in pazienti adulti con colite ulcerosa (ACT 1 e ACT 2). Nello studio C0168T72, le reazioni avverse più comuni sono state infezione del tratto respiratorio superiore, faringite, dolore addominale, febbre, e cefalea. L'evento avverso più comune è stato un peggioramento della colite ulcerosa, la cui incidenza è stata più alta in pazienti trattati ogni 12 settimane rispetto a quelli trattati ogni 8 settimane.

Reazioni correlate all'infusione
Complessivamente, 8 (13,3%) dei 60 pazienti trattati hanno riportato una o più reazioni all'infusione, con 4 dei 22 pazienti (18,2%) nel gruppo di mantenimento trattato ogni 8 settimane e 3 dei 23 pazienti (13,0%) nel gruppo di mantenimento trattato ogni 12 settimane. Non sono state riportate reazioni serie all'infusione. Tutte le reazioni all'infusione sono state di intensità lieve o moderata.

Immunogenicità
Anticorpi anti infliximab sono stati rilevati in 4 (7,7%) dei pazienti fino alla settimana 54.

Infezioni
Le infezioni sono state riportate in 31 (51,7%) dei 60 pazienti trattati nello studio C0168T72 e 22 (36,7%) hanno richiesto un trattamento antimicrobico orale o parenterale. La proporzione dei pazienti con infezioni nello studio C0168T72 è stata simile a quella dello studio nella malattia di Crohn pediatrica (REACH) ma più alta rispetto alla proporzione negli studi in pazienti adulti con colite ulcerosa (ACT 1 e ACT 2). L'incidenza globale delle infezioni nello studio C0168T72 è stata di 13/22 (59%) nel gruppo di mantenimento trattato ogni 8 settimane e di 14/23 (60,9%) nel gruppo di mantenimento trattato ogni 12 settimane. L'infezione del tratto respiratorio superiore (7/60 [12%]) e la faringite (5/60 [8%]) sono state le infezioni del sistema respiratorio riportate più frequentemente. Infezioni serie sono state riportate nel 12% (7/60) di tutti i pazienti trattati.

In questo studio, ci sono stati più pazienti nel gruppo di età da 12 a 17 anni rispetto al gruppo di età da 6 a 11 anni (45/60 [75,0%]) vs.15/60 [25,0%]). Sebbene il numero dei pazienti in ogni sottogruppo fosse troppo piccolo per fare qualsiasi conclusione definitiva riguardo all'effetto dell'età sugli eventi relativi alla sicurezza, c'è stata una più alta proporzione di pazienti con eventi avversi gravi e interruzione del trattamento causati da eventi avversi nel gruppo con età più bassa rispetto al gruppo con età più elevata. Sebbene la proporzione di pazienti con infezioni fosse anche più alta nel gruppo

con età più bassa, per le infezioni gravi, le proporzioni nei due gruppi erano simili. La proporzione globale degli eventi avversi e delle reazioni all'infusione erano simili tra i gruppi di età da 6 a 11 anni e da 12 a 17 anni.

Esperienza post-commercializzazione

La segnalazione spontanea nel periodo post-commercializzazione di gravi reazioni avverse in pazienti pediatrici includeva neoplasie maligne, tra le quali linfoma epatosplenico a cellule T, alterazione transitoria degli enzimi epatici, sindromi simil-lupus e positività agli autoanticorpi (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Altre popolazioni speciali

Anziani

Negli studi clinici sull'artrite reumatoide, l'incidenza delle infezioni gravi era maggiore in pazienti trattati con infliximab più metotrexato di 65 anni e oltre (11,3%) rispetto a quella in pazienti al di sotto dei 65 anni di età (4,6%). In pazienti trattati con solo metotrexato, l'incidenza delle infezioni gravi era del 5,2% in pazienti di 65 anni ed oltre in confronto al 2,7% in pazienti al di sotto dei 65 anni (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. Sono state somministrate dosi singole fino ad un massimo di 20 mg/kg senza effetti tossici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa), codice ATC: L04AB02

Remsima è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: https://www.ema.europa.eu.

Meccanismo d'azione

Infliximab è un anticorpo chimerico, umano-murino, monoclonale, che si lega con alta affinità sia alla forma solubile che a quella trans-membrana del TNF_{α}, ma non alla linfotossina α (TNF_{β}).

Effetti farmacodinamici

Infliximab inibisce *in vitro* l'attività del TNF_{α} in un ampio intervallo di dosaggi biologici. Infliximab preveniva la malattia nei topi transgenici che sviluppano poliartrite come conseguenza della espressione essenziale del TNF_{α} umano, e quando somministrato dopo l'insorgenza della malattia consentiva la regressione delle erosioni articolari. *In vivo,* infliximab forma rapidamente complessi stabili con il TNF_{α} umano, processo che porta alla perdita di attività biologica del TNF_{α}.

Sono state rilevate alte concentrazioni di TNF_α nelle articolazioni dei pazienti con artrite reumatoide e correlate all'elevata attività della malattia. Il trattamento con infliximab ha determinato nell'artrite reumatoide la riduzione dell'infiltrazione delle cellule infiammatorie nelle aree infiammate delle articolazioni e dell'espressione delle molecole mediatrici della adesione cellulare, della chemoattrazione e della degradazione tissutale. Dopo il trattamento con infliximab i pazienti hanno presentato ridotti livelli di interleuchina 6 sierica (IL-6) e di proteina C-reattiva (PCR) e innalzati livelli di emoglobina in pazienti con artrite reumatoide con ridotti livelli di emoglobina rispetto ai valori precedenti al trattamento. Inoltre i linfociti del sangue periferico non hanno evidenziato un calo significativo del numero e della risposta proliferativa al test *in vitro* di stimolazione mitogena rispetto alle cellule dei pazienti non trattati. In pazienti con psoriasi, il trattamento con infliximab ha determinato una diminuzione dell'infiammazione epidermica e la normalizzazione della differenziazione dei cheratinociti nelle placche psoriasiche. Nell'artrite psoriasica un trattamento a breve termine con infliximab ha ridotto il numero di cellule T e dei vasi sanguigni nella sinovia e nella cute psoriasica.

Una valutazione istologica delle biopsie del colon, eseguite prima e 4 settimane dopo la somministrazione di infliximab, ha evidenziato una sostanziale riduzione del TNF_α rilevabile. Il trattamento con infliximab dei pazienti con malattia di Crohn era anche associato ad una sostanziale riduzione della concentrazione sierica della PCR, *marker* infiammatorio comunemente elevato. La conta totale dei leucociti periferici era influenzata in misura minima in pazienti trattati con infliximab, nonostante le alterazioni di linfociti, monociti e neutrofili riflettessero variazioni rispetto ai valori normali. Le cellule mononucleate (PBMC) del sangue periferico dei pazienti trattati con infliximab hanno mostrato una capacità di risposta proliferativa inalterata agli stimoli, rispetto ai pazienti non trattati; ed inoltre, in seguito al trattamento con infliximab, non si sono osservati cambiamenti sostanziali nella produzione di citochine da parte delle cellule PBMC stimolate. L'analisi delle cellule mononucleate della lamina propria ottenute in seguito a biopsia della mucosa intestinale ha messo in evidenza che il trattamento con infliximab ha provocato una riduzione del numero di cellule in grado di esprimere il TNF_α e l'interferone γ. Ulteriori studi istologici hanno fornito evidenza del fatto che il trattamento con infliximab riduce l'infiltrazione di cellule dell'infiammazione nelle aree dell'intestino coinvolte e la presenza in queste sedi di *marker* dell'infiammazione. Studi endoscopici sulla mucosa intestinale hanno evidenziato una guarigione della mucosa in pazienti trattati con infliximab.

Efficacia e sicurezza clinica

Artrite reumatoide nell'adulto

L'efficacia di infliximab è stata valutata in due studi clinici pilota multicentrici, randomizzati, in doppio cieco: ATTRACT e ASPIRE. In entrambi gli studi, era consentito l'uso concomitante di dosi stabili di acido folico, corticosteroidi orali (≤ 10 mg/die) e/o di medicinali antiinfiammatori non steroidei (FANS).

Gli endpoint primari erano la riduzione di segni e sintomi come definita dai criteri dell'American College of Rheumatology (ACR20 per ATTRACT, indicatore ACR-N per ASPIRE), la prevenzione del danno strutturale articolare e il miglioramento della funzione fisica. Una riduzione dei segni e dei sintomi è stata definita come un miglioramento pari ad almeno il 20% (ACR20) del numero di articolazioni dolenti e tumefatte e in 3 dei seguenti 5 criteri: (1) valutazione globale del medico, (2) valutazione globale del paziente, (3) valutazione della funzionalità/disabilità, (4) scala analogica visiva del dolore, (5) velocità di eritrosedimentazione o della proteina C-reattiva. ACR-N utilizza gli stessi criteri di ACR20, calcolati considerando la percentuale più bassa di miglioramento nel conteggio delle articolazioni tumefatte, delle articolazioni dolenti e la mediana delle rimanenti 5 componenti della risposta dell'ACR. Il danno strutturale articolare (erosione e riduzione della rima articolare) in entrambi le mani ed i piedi, è stato misurato valutando la modifica rispetto al basale del punteggio totale di Sharp-modificato da van der Heijde (0-440). Il questionario di valutazione della salute (HAQ; scala da 0 a 3), è stato utilizzato per valutare la modificazione media nel tempo, rispetto al basale, della funzione fisica.

Lo studio ATTRACT ha valutato le risposte alle settimane 30, 54 e 102 in uno studio controllato con placebo in 428 pazienti con artrite reumatoide attiva nonostante il trattamento con metotrexato. Circa il 50% dei pazienti era nella classe funzionale III. I pazienti erano trattati con placebo, 3 mg/kg o 10 mg/kg di infliximab alle settimane 0, 2 e 6 e in seguito ogni 4 o 8 settimane. Tutti i pazienti assumevano una dose stabile di metotrexato (mediana di 15 mg/settimana) per i 6 mesi precedenti l'arruolamento e rimanevano con dosi stabili durante lo studio.

I risultati alla settimana 54 (ACR20, il punteggio totale di Sharp-modificato da van der Heijde e HAQ), sono riportati nella tabella 3. Una maggiore incidenza di risposta clinica (ACR50 e ACR70), è stata osservata in tutti i gruppi trattati con infliximab alle settimane 30 e 54 rispetto al metotrexato in monoterapia.

Una riduzione del tasso di progressione del danno strutturale articolare (erosione e riduzione della rima articolare), è stato osservato in tutti i gruppi trattati con infliximab a 54 settimane (Tabella 3).

Gli effetti osservati alla settimana 54 sono stati mantenuti fino alla settimana 102 di trattamento. A causa del numero di interruzioni del trattamento, non è stato possibile definire l'entità della differenza di effetto tra i gruppi trattati con infliximab e metotrexato in monoterapia.

Tabella 3
Effetti su ACR20, danno strutturale articolare e funzione fisica alla settimana 54, ATTRACT

		infliximab[b]				
	Controllo[a]	3 mg/kg q 8 sett.	3 mg/kg q 4 sett.	10 mg/kg q 8 sett.	10 mg/kg q 4 sett.	Tutti i gruppi infliximab[b]
Pazienti con risposta ACR20/pazienti valutati (%)[c]	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Punteggio totale[d] (Sharp-modificato da van der Heijde)						
Differenza rispetto al basale (Media ± DS[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
Mediana (Intervallo interquartile)	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)
Pazienti senza deterioramento/pazienti valutati (%)[c]	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
Modifica nel tempo dell'HAQ rispetto al basale[e] (pazienti valutati)	87	86	85	87	81	339
Media ± DS[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 controllo = Tutti i pazienti avevano AR attiva nonostante un trattamento con dosi stabili di metotrexato nei 6 mesi precedenti l′ arruolamento e dovevano rimanere a dosi stabili durante lo studio. L′uso concomitante di dosi stabili di corticosteroidi orali (≤ 10 mg/die) e/o di un medicinale antiinfiammatorio non steroideo (FANS), era permesso; era somministrato un supplemento di folati.
b tutte le dosi di infliximab erano somministrate in in associazione a metotrexato e folati e in alcuni casi con corticosteroidi e/o medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS)
c $p < 0,001$, per ciascun gruppo di trattamento con infliximab rispetto al gruppo di controllo
d valori più elevati indicano un danno articolare maggiore.
e HAQ = Questionario di valutazione della salute; valori più elevati indicano una disabilità minore.

Lo studio ASPIRE ha valutato le risposte alla settimana 54 in 1004 pazienti mai trattati in precedenza con metotrexato con artrite reumatoide attiva (conteggio mediano delle articolazioni tumefatte e dolenti: 19 e 31, rispettivamente) di recente insorgenza (durata della malattia ≤ 3 anni, mediana di 0,6 anni). Tutti i pazienti ricevevano metotrexato (ottimizzato a 20 mg/settimana entro la settimana 8)

in associazione a placebo o infliximab 3 mg/kg o 6 mg/kg alle settimane 0, 2 e 6 ed in seguito ogni 8 settimane. I risultati alla settimana 54 sono illustrati in Tabella 4.

Dopo 54 settimane di trattamento, entrambe le dosi di infliximab + metotrexato davano un miglioramento statisticamente significativo dei segni e dei sintomi superiore rispetto al solo metotrexato, così come misurato dalla proporzione dei pazienti che raggiungeva le risposte ACR20, 50 e 70.

In ASPIRE, più del 90% dei pazienti avevano almeno due radiografie valutabili. La riduzione del tasso di progressione del danno strutturale era osservata alle settimane 30 e 54 nei gruppi trattati con infliximab + metotrexato rispetto al solo metotrexato.

Tabella 4
Effetti su ACRn, danno strutturale articolare e funzione fisica alla settimana 54, ASPIRE

		Infliximab + MTX		
	Placebo + MTX	3 mg/kg	6 mg/kg	Associazione
Soggetti randomizzati	282	359	363	722
Percentuale di miglioramento ACR				
Media ± DS[a]	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Variazione dal basale nel punteggio totale di Sharp-modificato da van der Heijde [b]				
Media ± DS[a]	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Mediana	0,43	0,00	0,00	0,00
Miglioramento dal basale in HAQ mediato sul periodo dalla settimana 30 alla settimana 54[c]				
Media ± DS[d]	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

a $p < 0,001$, per ciascun gruppo in trattamento con infliximab vs. controllo.
b valori più elevati indicano un maggior danno articolare.
c questionario di valutazione della salute; valori più elevati indicano una disabilità minore.
d $p = 0,030$ e $< 0,001$ per i gruppi di trattamento da 3 mg/kg e 6 mg/kg, rispettivamente vs. placebo + MTX.

I dati a supporto della calibrazione del dosaggio nell'artrite reumatoide provengono dagli studi ATTRACT, ASPIRE e START. START è stato uno studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, a 3 bracci, a gruppi paralleli, sulla sicurezza. In uno dei bracci dello studio (gruppo 2, n=329), ai pazienti con una risposta non adeguata, era permessa una calibrazione del dosaggio, con incrementi di 1,5 mg/kg, da 3 a 9 mg/kg. La maggioranza (67%) di questi pazienti non richiedeva una calibrazione del dosaggio. Dei pazienti che la richiedevano, l'80% raggiungeva la risposta clinica e la maggioranza (64%) di questi richiedeva solo un incremento di 1,5 mg/kg.

Malattia di Crohn negli adulti

Trattamento di induzione nella malattia di Crohn in fase attiva, di grado da moderato a severo
L'efficacia di una singola dose di infliximab è stata valutata in 108 pazienti con malattia di Crohn in fase attiva, la cui entità andava da moderata a severa (Indice di attività della malattia di Crohn (CDAI) ≥ 220 ≤ 400) in uno studio di tipo "dose-risposta", randomizzato, effettuato in doppio cieco, e controllato con placebo. Dei 108 pazienti, 27 sono stati trattati con il dosaggio raccomandato di infliximab (5 mg/kg). Tutti i pazienti avevano manifestato una risposta inadeguata alle precedenti terapie convenzionali. È stato permesso l′uso concomitante di dosi invariate di terapie convenzionali ed il 92% dei pazienti ha quindi continuato a ricevere tali terapie.

L′endpoint primario era il calcolo del numero di pazienti che manifestavano una risposta clinica, definita come diminuzione del CDAI di ≥ 70 punti rispetto ai valori basali, alla quarta settimana e

senza aumento nell′uso di medicinali o di interventi chirurgici per la malattia di Crohn. I pazienti che hanno risposto alla quarta settimana sono stati seguiti fino alla dodicesima. Gli endpoint secondari comprendevano il numero di pazienti in remissione clinica alla quarta settimana (CDAI < 150) e la risposta clinica nel tempo.

Alla quarta settimana, dopo somministrazione di una dose singola, 22/27 (81%) pazienti trattati con infliximab alla dose di 5 mg/kg, hanno manifestato una risposta clinica rispetto a 4/25 (16%) pazienti trattati con placebo (p < 0,001). Sempre alla quarta settimana, 13/27 (48%) pazienti trattati con infliximab hanno manifestato una remissione clinica (CDAI < 150) rispetto a 1/25 (4%) pazienti trattati con placebo. Una risposta era stata osservata entro due settimane, con un massimo dopo quattro settimane. Nell'ultima osservazione, dopo 12 settimane, 13/27 (48%) pazienti a cui era stato somministrato infliximab rispondevano ancora alla terapia.

Trattamento di mantenimento nella malattia di Crohn in fase attiva, di grado da moderato a severo negli adulti

L′efficacia di infusioni ripetute con infliximab è stata valutata in uno studio clinico della durata di 1 anno (ACCENT I). Un totale di 573 pazienti con malattia di Crohn attiva da moderata a severa (CDAI ≥ 220 ≤ 400) ha ricevuto una singola infusione di 5 mg/kg alla settimana 0. 178 dei 580 pazienti arruolati (30,7%) avevano una malattia di grado severo (punteggio CDAI > 300 e una terapia concomitante con corticosteroidi e/o immunosoppressori) corrispondente alla popolazione definita nelle indicazioni (vedere paragrafo 4.1). Alla settimana 2, tutti i pazienti sono stati valutati in base alla risposta clinica e randomizzati in uno dei 3 gruppi di trattamento; un gruppo di mantenimento con placebo, un gruppo di mantenimento con 5 mg/kg e un gruppo di mantenimento con 10 mg/kg. Quindi, tutti e 3 i gruppi hanno ricevuto infusioni ripetute alla settimana 2, 6 e successivamente ogni 8 settimane.

Dei 573 pazienti randomizzati, 335 (58%) hanno raggiunto la risposta clinica alla settimana 2. Questi pazienti sono stati classificati come responder alla settimana 2 e inclusi nell'analisi primaria (vedere Tabella 5). Tra i pazienti classificati come non-responder alla settimana 2, il 32% (26/81) nel gruppo di mantenimento con placebo e il 42% (68/163) nel gruppo di mantenimento con infliximab hanno raggiunto la risposta clinica alla settimana 6. Dopo di che, non c'è stata alcuna differenza tra i gruppi nel numero di pazienti che hanno risposto successivamente alla terapia.

Gli end-point co-primari erano la percentuale di pazienti in remissione clinica (CDAI< 150) alla settimana 30 e il tempo di perdita della risposta fino alla settimana 54. La diminuzione dei corticosteroidi è stata permessa dopo la settimana 6.

Tabella 5
Effetti sulla velocità di risposta e remissione, dati da ACCENT I (pazienti che hanno ottenuto risposta alla Settimana 2)

	ACCENT I (responder alla Settimana 2) % di pazienti		
	Gruppo di mantenimento con placebo (n=110)	Gruppo di mantenimento con infliximab 5 mg/kg (n=113) (valore p)	Gruppo di mantenimento con infliximab 10 mg/kg (n=112) (valore p)
Tempo medio di perdita della risposta fino alla settimana 54	19 settimane	38 settimane (0,002)	> 54 settimane (< 0,001)
Settimana 30			
Risposta Clinica[a]	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)

	ACCENT I (responder alla Settimana 2) % di pazienti		
	Gruppo di mantenimento con placebo (n=110)	Gruppo di mantenimento con infliximab 5 mg/kg (n=113) (valore p)	Gruppo di mantenimento con infliximab 10 mg/kg (n=112) (valore p)
Remissione Clinica	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Remissione senza steroidi	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
Settimana 54			
Risposta Clinica[a]	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Remissione Clinica	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Remissione sostenuta senza steroidi[b]	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

a Riduzione del CDAI ≥ 25% e ≥ 70 punti.

b CDAI< 150 sia alla settimana 30 che 54 e senza ricevere corticosteroidi nei 3 mesi precedenti la settimana 54 tra i pazienti che stavano ricevendo corticosteroidi al basale.

All'inizio della settimana 14, i pazienti che avevano avuto risposta al trattamento, ma successivamente avevano perso il loro beneficio clinico, risultavano idonei a passare ad una dose di infliximab 5 mg/kg più elevata della dose con la quale erano stati originariamente randomizzati. L'ottantanove per cento (50/56) dei pazienti che hanno perso la risposta clinica durante la terapia di mantenimento con infliximab 5 mg/kg, dopo la settimana 14, hanno risposto al trattamento con infliximab 10 mg/kg.

Alla settimana 30 e 54, sono stati osservati miglioramenti nelle valutazioni di qualità di vita, una riduzione delle ospedalizzazioni correlate alla malattia e dell'uso dei corticosteroidi nei gruppi di mantenimento con infliximab, rispetto al gruppo di mantenimento con placebo.

Infliximab, con o senza AZA, è stato valutato in uno studio randomizzato, in doppio cieco, con un confronto attivo (SONIC), di 508 pazienti adulti con malattia di Crohn da moderata a severa (CDAI ≥ 220 ≤ 450), mai trattati precedentemente con biologici e immunosoppressori e con una durata mediana di malattia di 2,3 anni. Al basale, il 27,4% dei pazienti era in trattamento con corticosteroidi per via sistemica, il 14,2% dei pazienti con budesonide e il 54,3% dei pazienti con composti 5-ASA. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere AZA in monoterapia, infliximab in monoterapia o una terapia combinata infliximab più AZA. Infliximab veniva somministrato alla dose di 5 mg/kg alle settimane 0, 2, 6 e successivamente ogni 8 settimane. AZA veniva somministrato alla dose giornaliera di 2,5 mg/kg.

L'endpoint primario dello studio era la remissione clinica libera da corticosteroide alla Settimana 26, definito come pazienti in remissione clinica (CDAI < 150) che, per almeno 3 settimane, non avevano assunto corticosteroidi sistemici orali (prednisone o equivalenti) o budesonide alla dose > 6 mg/die. Per i risultati vedere la Tabella 6. Le proporzioni di pazienti con guarigione mucosale alla Settimana 26 sono state significativamente maggiori nei gruppi dell'associazione infliximab più AZA (43,9%, p < 0,001) e della monoterapia con infliximab (30,1%, p=0,023) rispetto al gruppo di AZA in monoterapia (16,5%).

Tabella 6
Percentuale di pazienti che raggiungono la remissione clinica libera da corticosteroide alla Settimana 26, SONIC

	AZA Monoterapia	Infliximab Monoterapia	Infliximab + AZA Terapia Combinata
Settimana 26			
Tutti pazienti randomizzati	30,0% (51/170)	44,4% (75/169) (p=0,006)*	56,8% (96/169) (p<0,001)*

* I valori di p rappresentano ogni gruppo di trattamento con infliximab verso la monoterapia con AZA.

Andamenti simili nel raggiungimento della remissione clinica libera da corticosteroide sono stati osservati alla Settimana 50. Inoltre, è stato osservato un miglioramento della qualità di vita con infliximab, come rilevato dal questionario IBDQ.

Trattamento di induzione nella malattia di Crohn fistolizzante in fase attiva
L'efficacia è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, effettuato su 94 pazienti con malattia di Crohn, che presentavano fistole da almeno 3 mesi. Trentuno di questi pazienti sono stati trattati con 5 mg/kg di infliximab. Circa il 93% dei pazienti era stato precedentemente sottoposto a terapia antibiotica o immunosoppressiva.

È stato consentito un uso concomitante e a dosi invariate di terapie convenzionali e l′83% dei pazienti ha continuato a ricevere almeno una di queste terapie. I pazienti ricevevano tre dosi di placebo o infliximab alle settimane 0, 2 e 6. Il follow-up dei pazienti era di 26 settimane. L′endpoint primario era il numero di pazienti che manifestavano una risposta clinica, definita come una riduzione ≥ 50%, rispetto ai valori basali, del numero di fistole spurganti, dopo lieve compressione, almeno in due controlli consecutivi (a distanza di 4 settimane), senza un aumento nell′uso di medicinali o degli interventi chirurgici per la malattia di Crohn.

Il 68% (21/31) dei pazienti a cui è stato somministrato infliximab alla dose di 5 mg/kg, ha manifestato una risposta clinica rispetto al 26% (8/31) dei pazienti trattati con placebo (p = 0,002). Il tempo medio di risposta nel gruppo trattato con infliximab era di 2 settimane. La durata media della risposta era di 12 settimane. Inoltre, nel 55% dei pazienti a cui era stato somministrato infliximab si è osservata la chiusura di tutte le fistole, rispetto al 13% dei pazienti trattati con placebo (p = 0,001).

Trattamento di mantenimento nella malattia di Crohn fistolizzante in fase attiva
L'efficacia di infusioni ripetute di infliximab in pazienti con malattia di Crohn fistolizzante è stata valutata in uno studio di 1 anno (ACCENT II). Un totale di 306 pazienti ha ricevuto 3 dosi di infliximab 5 mg/kg alle settimane 0, 2 e 6. Al basale, 87% dei pazienti aveva fistole perianali, 14% aveva fistole addominali, 9% aveva fistole rettovaginali. Il punteggio CDAI mediano era 180. Alla settimana 14, 282 pazienti sono stati valutati in base alla risposta clinica e randomizzati per essere trattati con placebo o con 5 mg/kg di infliximab ogni 8 settimane fino alla settimana 46.

I pazienti che hanno avuto risposta alla settimana 14 (195/282) sono stati analizzati per l'endpoint primario, che era il tempo intercorrente tra la randomizzazione e la perdita di risposta (vedere tabella 7). La diminuzione dei corticosteroidi è stata permessa dopo la settimana 6.

Tabella 7
Effetti sulla velocità di risposta, dati dallo studio ACCENT II (pazienti che hanno ottenuto risposta alla settimana 14)

	ACCENT II (responder alla settimana 14)		
	Gruppo di mantenimento con placebo (n=99)	Gruppo di mantenimento con infliximab (5 mg/kg) (n=96)	Valore p
Tempo medio di perdita della risposta fino alla settimana 54	14 settimane	> 40 settimane	< 0,001
Settimana 54			
Riduzione del numero di fistole (%)[a]	23,5	46,2	0,001
Assenza di fistole (%)[b]	19,4	36,3	0,009

a Riduzione ≥ 50% rispetto al basale del numero di fistole drenanti per un periodo di ≥ 4 settimane.

b Assenza di fistole drenanti.

All'inizio della settimana 22, i pazienti che inizialmente avevano risposto al trattamento e che successivamente avevano perso la risposta, risultavano idonei a passare al ritrattamento attivo ogni 8 settimane ad una dose di infliximab 5 mg/kg più elevata della dose con la quale erano stati inizialmente randomizzati. Tra i pazienti nel gruppo di mantenimento con infliximab 5 mg/kg che sono passati al ritrattamento attivo perché avevano perso la risposta nella riduzione delle fistole dopo la settimana 22, il 57% (12/21) ha risposto al ritrattamento con infliximab 10 mg/kg ogni 8 settimane.

Non vi era una differenza significativa tra placebo e infliximab nella percentuale di pazienti con una chiusura prolungata di tutte le fistole fino alla settimana 54, nei sintomi come proctalgia, ascessi e infezioni del tratto urinario o per il numero di nuove fistole sviluppatesi durante il trattamento.

La terapia di mantenimento con infliximab ogni 8 settimane ha ridotto significativamente le ospedalizzazioni correlate alla malattia e gli interventi chirurgici, se confrontata con placebo. Inoltre, sono stati osservati una riduzione nell'uso dei corticosteroidi e un miglioramento nella qualità della vita.

Colite ulcerosa negli adulti

La sicurezza e l'efficacia di infliximab sono state valutate in due studi clinici (ACT 1 e ACT 2) randomizzati in doppio cieco controllati con placebo, condotti in pazienti adulti con colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo (punteggio Mayo da 6 a 12; subpunteggio endoscopico ≥ 2) con risposta inadeguata alle terapie convenzionali [corticosteroidi orali, aminosalicilati e/o immunomodulatori (6 MP, AZA)]. Era consentita la concomitante somministrazione di dosaggi fissi di aminosalicilati orali, corticosteroidi e/o medicinali immunomodulatori. In entrambi gli studi i pazienti venivano randomizzati per ricevere placebo o infliximab 5 mg/kg o infliximab 10 mg/kg alle settimane 0, 2, 6, 14 e 22 e in ACT 1 alle settimane 30, 38 e 46. La riduzione del corticosteroide era consentita dopo 8 settimane.

Tabella 8
Effetti sulla risposta clinica, sulla remissione clinica e sulla cicatrizzazione della mucosa alle Settimane 8 e 30.
Dati combinati da ACT 1 & 2

		Infliximab		
	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg	Associazione
Soggetti randomizzati	244	242	242	484
Percentuale di pazienti con risposta clinica e risposta clinica marcata				
Risposta clinica alla Settimana 8[a]	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Risposta clinica alla Settimana 30[a]	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Risposta marcata (Risposta clinica alle Settimane 8 e 30)[a]	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
Percentuale di pazienti in remissione clinica e remissione marcata				
Remissione clinica alla Settimana 8[a]	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Remissione clinica alla Settimana 30[a]	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Remissione marcata (in remissione sia alla Settimana 8 sia 30)[a]	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
Percentuale di pazienti con cicatrizzazione della mucosa				
Cicatrizzazione della mucosa alla Settimana 8[a]	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Cicatrizzazione della mucosa alla Settimana 30[a]	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

a $p < 0,001$, per ciascun gruppo in trattamento con infliximab verso placebo.

L'efficacia di infliximab alla settimana 54 è stata valutata nello studio ACT 1.
Alla settimana 54, il 44,9% dei pazienti nel gruppo trattato in associazione con infliximab presentavano una risposta clinica rispetto al 19,8% nel gruppo in trattamento con placebo ($p < 0,001$). La remissione clinica e la cicatrizzazione della mucosa si sono verificate in una proporzione maggiore di pazienti nel gruppo trattato in associazione con infliximab rispetto al gruppo in trattamento con placebo alla settimana 54 (34,6% verso 16,5%, $p < 0,001$ e 46,1% verso 18,2%, $p < 0,001$, rispettivamente). Le proporzioni di pazienti in risposta marcata e remissione marcata alla settimana 54 erano maggiori nel gruppo trattato in associazione con infliximab rispetto al gruppo in trattamento con placebo (37,9% verso 14,0%, $p < 0,001$; e 20,2% verso 6,6%, $p < 0,001$, rispettivamente).

Una proporzione maggiore di pazienti nel gruppo trattato in associazione con infliximab ha potuto interrompere il trattamento con corticosteroidi rimanendo in remissione clinica rispetto al gruppo in trattamento con placebo sia alla settimana 30 (22,3% verso 7,2%, $p < 0,001$, dati combinati da ACT 1 e ACT 2) che alla settimana 54 (21,0% verso 8,9%, $p = 0,022$, dati da ACT 1).

I dati combinati dagli studi ACT 1 e ACT 2 e dalle loro estensioni, analizzati dal basale fino alla settimana 54, hanno dimostrato una riduzione delle ospedalizzazioni correlate alla colite ulcerosa e degli interventi chirurgici a seguito del trattamento con infliximab. Il numero delle ospedalizzazioni correlate alla colite ulcerosa era significativamente inferiore nei gruppi di trattamento con infliximab 5 e 10 mg/kg rispetto al gruppo in trattamento con placebo (numero medio di ospedalizzazioni per 100 soggetti per anno: 21 e 19 verso 40 nel gruppo placebo; $p=0,019$ e $p=0,007$, rispettivamente). Anche il numero di interventi chirurgici correlati alla colite ulcerosa era inferiore nei gruppi di trattamento con infliximab 5 e 10 mg/kg rispetto al gruppo in trattamento con placebo (numero medio di interventi chirurgici per 100 soggetti per anno: 22 e 19 verso 34; $p=0,145$ e $p=0,022$, rispettivamente).

Il numero di soggetti sottoposti a colectomia in qualsiasi momento durante le 54 settimane successive alla prima infusione dell'agente in studio, è stato raccolto e combinato ai dati degli studi ACT 1 e ACT 2 e alle loro estensioni. Un numero di soggetti inferiore è stato sottoposto a colectomia nel gruppo in trattamento con infliximab 5 mg/kg (28/242 o 11,6% [N.S.]) e nel gruppo in trattamento con infliximab 10 mg/kg (18/242 o 7,4% [p=0,011]) rispetto al gruppo placebo (36/244; 14,8%).

La riduzione dell'incidenza delle colectomie è stata anche esaminata in un altro studio (C0168Y06) randomizzato, in doppio cieco in pazienti ospedalizzati (n=45) con colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo che non avevano risposto ai corticosteroidi per via endovenosa e che erano quindi a rischio elevato di colectomia. Si è riscontrato un numero significativamente inferiore di colectomie nei 3 mesi dall'infusione in pazienti che hanno ricevuto una singola dose di infliximab 5 mg/kg rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo (29,2% verso 66,7% rispettivamente, p=0,017).

Negli studi ACT 1 e ACT 2, infliximab ha migliorato la qualità della vita, dato confermato da un miglioramento statisticamente significativo sia nella misura di uno specifico parametro della malattia, IBDQ, che nel miglioramento delle 36 domande generiche che costituiscono l'SF-36.

Spondilite anchilosante negli adulti

L′efficacia e la sicurezza di infliximab sono state studiate in due studi multicentrici in doppio cieco controllati con placebo, in pazienti con spondilite anchilosante in fase attiva (indice Bath dell′attività di malattia della spondilite anchilosante [BASDAI] con punteggio ≥ 4 e dolore spinale ≥ 4 su una scala da 1 a 10).

Nel primo studio (P01522), che comprendeva una fase in doppio cieco della durata di 3 mesi, 70 pazienti sono stati trattati o con infliximab 5 mg/kg o con placebo alle settimane 0, 2, 6 (35 pazienti per gruppo). A partire dalla settimana 12, i pazienti trattati fino a quel momento con placebo, hanno iniziato ad essere trattati con infliximab alla dose di 5 mg/kg ogni 6 settimane fino alla settimana 54. Dopo il primo anno, 53 pazienti sono stati inseriti in un protocollo in aperto fino alla settimana 102.

In un secondo studio clinico (ASSERT), 279 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con placebo (gruppo 1, n=78) o con infliximab 5 mg/kg (gruppo 2, n=201) alle settimane 0, 2, 6 e ogni 6 settimane fino alla settimana 24. In seguito, tutti i soggetti in studio hanno continuato con infliximab ogni 6 settimane fino alla settimana 96. Il gruppo 1 ha ricevuto una dose di 5 mg/kg di infliximab. Nel gruppo 2, a partire dalla settimana 36, i pazienti che avevano un BASDAI ≥ 3 per 2 visite consecutive, venivano trattati con una dose di infliximab di 7,5 mg/kg ogni 6 settimane fino alla settimana 96.

Nello studio ASSERT, un miglioramento dei segni e dei sintomi è stato osservato dalla settimana 2. Alla settimana 24, il numero dei pazienti che ha avuto una risposta ASAS 20 è stato pari a 15/78 (19%) nel gruppo placebo e pari a 123/201 (61%) nel gruppo trattato con infliximab 5 mg/kg ($p < 0,001$). Nel gruppo 2, 95 pazienti hanno continuato il trattamento con 5 mg/kg ogni 6 settimane. Alla settimana 102, c'erano ancora 80 soggetti in trattamento con infliximab e tra questi, 71 (89%) hanno avuto una risposta ASAS 20.

Nello studio P01522, un miglioramento nei segni e nei sintomi è stato osservato dalla settimana 2. Alla settimana 12, i pazienti che hanno avuto una risposta BASDAI 50, sono stati 3/35 (9%) nel gruppo placebo e 20/35 (57%) nel gruppo trattato con infliximab 5 mg/kg ($p < 0,01$). 53 pazienti hanno continuato il trattamento con 5 mg/kg ogni 6 settimane. Alla settimana 102, c'erano ancora 49 soggetti in trattamento con infliximab e tra questi, 30 (61%) hanno avuto una risposta BASDAI 50.

In entrambi gli studi, la funzione fisica e la qualità di vita, misurate attraverso il BASFI e il punteggio della componente fisica della scala SF-36, sono migliorate in modo significativo.

Artrite psoriasica negli adulti

L’efficacia e la sicurezza sono state valutate in due studi multicentrici in doppio cieco, controllati con placebo in pazienti con artrite psoriasica attiva.

Nel primo studio clinico (IMPACT), l’efficacia e la sicurezza di infliximab sono state studiate in 104 pazienti con artrite psoriasica attiva poliarticolare. Durante le 16 settimane di fase in doppio cieco, i pazienti ricevevano o 5 mg/kg di infliximab o placebo alle settimane 0, 2, 6 e 14 (52 pazienti in ciascun gruppo). A partire dalla settimana 16, i pazienti del gruppo placebo sono passati a trattamento con infliximab e quindi tutti i pazienti hanno ricevuto infliximab alla dose di 5 mg/kg ogni 8 settimane fino alla settimana 46. Dopo il primo anno di studio, 78 pazienti hanno proseguito con un’estensione in aperto fino alla settimana 98.

Nel secondo studio clinico (IMPACT 2), l′efficacia e la sicurezza di infliximab sono state studiate in 200 pazienti con artrite psoriasica attiva (articolazioni tumefatte ≥ 5 e articolazioni dolenti ≥ 5). Il quarantasei percento dei pazienti ha proseguito con dosi fisse di metotrexato (≤ 25 mg/settimana). Durante le 24 settimane di fase in doppio cieco, i pazienti ricevevano o 5 mg/kg di infliximab o placebo alle settimane 0, 2, 6, 14 e 22 (100 pazienti in ciascun gruppo). Alla settimana 16, 47 pazienti che ricevevano placebo con un miglioramento < 10% dal basale, sia nel numero delle articolazioni tumefatte che dolenti, sono passati al trattamento di induzione con infliximab (uscita precoce). Alla settimana 24, tutti i pazienti trattati con placebo sono passati al trattamento di induzione con infliximab. Il trattamento è continuato per tutti i pazienti fino alla settimana 46.

I risultati fondamentali di efficacia relativi a IMPACT e IMPACT 2 sono illustrati nella sottostante Tabella 9:

Tabella 9
Effetti su ACR e PASI in IMPACT e IMPACT 2

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (settimana 16)	Infliximab (settimana 16)	Infliximab (settimana 98)	Placebo (settimana 24)	Infliximab (settimana 24)	Infliximab (settimana 54)
Pazienti randomizzati	52	52	N/A[a]	100	100	100
Risposta ACR (% di pazienti)						
N	52	52	78	100	100	100
Risposta ACR 20*	5 (10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
Risposta ACR 50 *	0 (0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41 (41%)	33 (33%)
Risposta ACR 70 *	0 (0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
Risposta PASI (% di pazienti)[b]						
N				87	83	82
Risposta PASI 75**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

* ITT-analisi in cui i soggetti con dati mancanti erano inclusi come non-responders.
a Settimana 98 i dati di IMPACT includono i pazienti provenienti dal gruppo placebo e i pazienti trattati con infliximab che erano entrati nell’estensione in aperto.
b Basato su pazienti con PASI > 2,5 al basale per IMPACT, e pazienti con coinvolgimento psoriasico della superficie corporea (BSA) al basale > 3% in IMPACT 2.
** Risposta PASI 75 per IMPACT non inclusa a causa di un basso N; p < 0,001 per infliximab vs. placebo alla settimana 24 per IMPACT 2.

In IMPACT e IMPACT 2, la risposta clinica era osservata precocemente come alla settimana 2 ed era mantenuta fino alla settimana 98 e alla settimana 54, rispettivamente. L’efficacia è stata dimostrata con e senza l’uso contemporaneo di metotrexato. In pazienti trattati con infliximab è stata osservata la diminuzione dei parametri di attività periferica caratteristici dell’artrite psoriasica (come numero di articolazioni tumefatte, numero di articolazioni dolorose/sensibili, dattilite e presenza di entesopatie).

I cambiamenti radiografici sono stati valutati in IMPACT 2. Radiografie delle mani e dei piedi sono

state raccolte al basale, alla settimana 24 e 54. Il trattamento con infliximab ha ridotto la velocità di progressione del danno alle articolazioni periferiche rispetto al trattamento con placebo all'end-point primario della settimana 24, misurato come cambiamento rispetto al basale nel punteggio totale modificato vdH-S (il punteggio medio ± SD è stato 0,82 ± 2,62 nel gruppo placebo rispetto a -0,70 ± 2,53 nel gruppo infliximab; $p < 0,001$). Nel gruppo infliximab, il cambiamento medio nel punteggio totale modificato vdH-S è rimasto inferiore a 0 al timepoint della settimana 54.

In pazienti trattati con infliximab è stato dimostrato un miglioramento significativo della funzione fisica valutata secondo l'HAQ. Sono stati inoltre dimostrati miglioramenti significativi nella qualità di vita misurati dal punteggio riassuntivo delle componenti fisiche e mentali del SF-36 in IMPACT 2.

Psoriasi negli adulti

L′efficacia di infliximab è stata valutata in due studi multicentrici randomizzati, in doppio cieco, SPIRIT ed EXPRESS. I pazienti di entrambi gli studi presentavano psoriasi a placche (BSA [Body Surface Area] ≥ 10% e punteggio PASI [Psoriasis Area and Severity Index] ≥ 12). L′endpoint primario in entrambi gli studi era costituito dalla percentuale di pazienti che raggiungevano un miglioramento ≥ 75% rispetto al basale nel punteggio PASI alla settimana 10.

SPIRIT ha valutato l′efficacia della terapia di induzione di infliximab in 249 pazienti con psoriasi a placche trattati in precedenza con PUVA o con una terapia sistemica. I pazienti ricevevano infusioni di 3 o 5 mg/kg di infliximab o placebo alle settimane 0, 2 e 6. I pazienti con un PGA ≥ 3 risultavano idonei a ricevere un′infusione aggiuntiva dello stesso trattamento alla settimana 26.
In SPIRIT la proporzione dei pazienti che hanno raggiunto il PASI 75 alla settimana 10 è stata del 71,7% nel gruppo trattato con 3 mg/kg di infliximab, dell'87,9% nel gruppo trattato con 5 mg/kg di infliximab e del 5,9% nel gruppo trattato con placebo ($p < 0,001$). Entro la settimana 26, venti settimane dopo l'ultima dose di induzione, il 30% dei pazienti del gruppo trattato con 5 mg/kg e il 13,8% dei pazienti del gruppo trattato con 3 mg/kg hanno riscontrato PASI 75. Tra la settimana 6 e la settimana 26, i sintomi della psoriasi si ripresentavano gradualmente con un tempo mediano di recidiva della malattia > 20 settimane. Non si sono osservati fenomeni di rebound.

EXPRESS ha valutato l'efficacia della terapia di induzione e mantenimento con infliximab in 378 pazienti con psoriasi a placche. I pazienti ricevevano infusioni da 5 mg/kg di infliximab o placebo alle settimane 0, 2 e 6 seguite da una terapia di mantenimento ogni 8 settimane fino alla settimana 22 nel gruppo trattato con placebo e fino alla settimana 46 nel gruppo trattato con infliximab. Alla settimana 24, il gruppo trattato con placebo passava alla terapia di induzione con infliximab (5 mg/kg) seguita dalla terapia di mantenimento con infliximab (5 mg/kg). La psoriasi ungueale è stata valutata utilizzando il NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index). Una terapia precedente con PUVA, metotrexato, ciclosporina o acitretina era stata ricevuta dal 71,4% dei pazienti, sebbene questi non fossero necessariamente resistenti alla terapia. I risultati più significativi sono presentati in Tabella 10. Nei soggetti trattati con infliximab, risposte significative al PASI 50 erano evidenti alla prima visita (settimana 2) e risposte al PASI 75 alla seconda visita (settimana 6). L'efficacia nel sottogruppo di pazienti sottoposti in precedenza a terapie sistemiche era simile a quella della totalità della popolazione in studio.

Tabella 10
Riassunto delle risposte PASI, delle risposte PGA e percentuale di pazienti con tutte le unghie guarite alle Settimane 10, 24 e 50. EXPRESS.

	Placebo → Infliximab 5 mg/kg (alla settimana 24)	Infliximab 5 mg/kg
Settimana 10		
N	77	301

	Placebo → Infliximab 5 mg/kg (alla settimana 24)	Infliximab 5 mg/kg
≥ 90% miglioramento	1 (1,3%)	172 (57,1%)[a]
≥ 75% miglioramento	2 (2,6%)	242 (80,4%)[a]
≥ 50% miglioramento	6 (7,8%)	274 (91,0%)
PGA scomparsa (0) o minima (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%)[ab]
PGA scomparsa (0), minima (1), o media (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%)[ab]
Settimana 24		
N	77	276
≥ 90% miglioramento	1 (1,3%)	161 (58,3%)[a]
≥ 75% miglioramento	3 (3,9%)	227 (82,2%)[a]
≥ 50% miglioramento	5 (6,5%)	248 (89,9%)
PGA scomparsa (0) o minima (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%)[a]
PGA scomparsa (0), minima (1), o media (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%)[a]
Settimana 50		
n	68	281
≥ 90% miglioramento	34 (50,0%)	127 (45,2%)
≥ 75% miglioramento	52 (76,5%)	170 (60,5%)
≥ 50% miglioramento	61 (89,7%)	193 (68,7%)
PGA scomparsa (0) o minima (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA scomparsa (0), minima (1), o media (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
Tutte le unghie guarite [c]		
Settimana 10	1/65 (1,5%)	16/235 (6,8%)
Settimana 24	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%) [a]
Settimana 50	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

a $p < 0,001$, per ogni gruppo di trattamento con infliximab vs. controllo.
b n = 292.
c L'analisi è stata effettuata su soggetti con psoriasi ungueale al basale (81,8% dei soggetti). I punteggi medi NAPSI al basale erano di 4,6 e 4,3 nel gruppo infliximab e nel gruppo placebo.

Miglioramenti significativi rispetto al basale erano evidenti nel DLQI ($p < 0,001$) e nei punteggi della componente fisica e mentale del SF 36 ($p < 0,001$ per ciascun confronto).

Popolazione pediatrica

Malattia di Crohn in pazienti pediatrici (6-17 anni)

Nello studio REACH, 112 pazienti (di età compresa tra i 6 e i 17 anni, età mediana 13 anni) con malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo (mediana pediatrica CDAI di 40) e con una risposta inadeguata alle terapie convenzionali, sono stati trattati con 5 mg/kg di infliximab alle settimane 0, 2 e 6. Per tutti i pazienti era richiesta una dose stabile di 6-MP, AZA o MTX (al basale il 35% era in trattamento anche con corticosteroidi). I pazienti considerati dallo sperimentatore in risposta clinica alla settimana 10, sono poi stati randomizzati in due gruppi e hanno ricevuto 5 mg/kg di infliximab ogni 8 settimane o ogni 12 settimane come terapia di mantenimento. Se la risposta veniva persa durante il mantenimento, era permesso un passaggio a una dose superiore (10 mg/kg) e/o a intervalli fra le infusioni più brevi (ogni 8 settimane). Trentadue (32) pazienti pediatrici valutabili ai fini dello studio hanno subito tale passaggio (9 soggetti nel gruppo trattato ogni 8 settimane e 23 soggetti nel gruppo trattato ogni 12 settimane). Ventiquattro di questi pazienti (75,0%) hanno

riguadagnato una risposta clinica dopo tale passaggio.
La percentuale dei pazienti in risposta clinica alla settimana 10 è stata dell'88,4% (99/112). La percentuale dei soggetti che hanno ottenuto una remissione clinica alla settimana 10 è stata del 58,9% (66/112).
Alla settimana 30, la percentuale dei pazienti in remissione clinica è risultata più alta nel gruppo trattato ogni 8 settimane (59,6%, 31/52) rispetto a quella dei pazienti nel gruppo di mantenimento trattato ogni 12 settimane (35,3%, 18/51; p=0,013). Alla settimana 54, i dati erano i seguenti: 55,8% (29/52) nel gruppo di mantenimento trattato ogni 8 settimane e 23,5% (12/51) nel gruppo di mantenimento trattato ogni 12 settimane ($p < 0,001$).
I dati sulle fistole sono stati estratti dai punteggi PCDAI. Dei 22 pazienti che presentavano fistole al basale, il 63,6% (14/22), il 59,1% (13/22) e il 68,2% (15/22) erano in completa risposta, relativamente alla fistola, alle settimane 10, 30 e 54, rispettivamente, considerando nel complesso i gruppi di mantenimento sia quelli trattati ogni 8 settimane sia quelli trattati ogni 12 settimane.

In aggiunta è stato osservato, rispetto al basale, un miglioramento statisticamente e clinicamente significativo nella qualità della vita e nell'altezza così come una riduzione significativa nell'uso dei corticosteroidi.

Colite ulcerosa pediatrica (6-17 anni)

La sicurezza e l'efficacia di infliximab sono state valutate in uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli (C0168T72) in 60 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni (età mediana di 14,5 anni) con colite ulcerosa in fase attiva di grado da moderato a severo (punteggio Mayo da 6 a 12; subpunteggio endoscopico ≥ 2) con risposta non adeguata alle terapie convenzionali. Al basale il 53% dei pazienti stava ricevendo terapia immunomodulatrice (6-MP, AZA e/o MTX) e il 62% dei pazienti stava ricevendo corticosteroidi. L'interruzione degli immunomodulatori e la riduzione graduale dei corticosteroidi era consentita dopo la settimana 0.

Tutti i pazienti hanno ricevuto un regime di induzione di infliximab 5 mg/kg alle settimane 0, 2, e 6. I pazienti che non avevano risposto a infliximab alla settimana 8 (n=15) non hanno ricevuto alcun medicinale e sono ritornati per un follow-up di valutazione della sicurezza. Alla settimana 8, 45 pazienti sono stati randomizzati ed hanno ricevuto un trattamento di mantenimento con infliximab 5 mg/kg ogni 8 settimane o ogni 12 settimane.

La proporzione di pazienti in risposta clinica alla settimana 8 è stata del 73,3% (44/60). La risposta clinica alla settimana 8 è stata simile tra i pazienti con o quelli senza uso concomitante di immunomodulatori al basale. La remissione clinica alla settimana 8 è stata del 33,3% (17/51) misurata con il Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) score.

Alla settimana 54, la proporzione di pazienti in remissione clinica misurata con il PUCAI score è stata del 38% (8/21) nel gruppo di mantenimento trattato ogni 8 settimane e del 18% (4/22) nel gruppo di mantenimento trattato ogni 12 settimane. Per i pazienti che ricevevano corticosteroidi al basale, la proporzione di pazienti in remissione e che non ricevevano corticosteroidi alla settimana 54 è stata del 38,5% (5/13) nel gruppo di mantenimento trattato ogni 8 settimane e dello 0% (0/13) nel gruppo di mantenimento trattato ogni 12 settimane.

In questo studio, ci sono stati più pazienti nel gruppo di età da 12 a 17 anni rispetto al gruppo di età da 6 a 11 anni (45/60 vs. 15/60). Sebbene il numero dei pazienti in ogni sottogruppo fosse troppo piccolo per trarre delle conclusioni definitive riguardo all'effetto dell'età, c'era un numero più alto di pazienti nel gruppo con età più bassa che ha aumentato il dosaggio o che ha interrotto il trattamento a causa di una efficacia non adeguata.

Altre indicazioni pediatriche

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente infliximab in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile, artrite psoriasica, spondilite anchilosante, psoriasi e malattia di Crohn (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Infusioni endovenose singole di 1, 3, 5, 10 o 20 mg/kg di infliximab hanno aumentato sia la concentrazione massima sierica (C_{max}) sia l'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) in maniera proporzionale alla dose. Il volume di distribuzione allo steady state (V_d mediano pari a 3,0-4,1 litri) risultava indipendente dalla dose somministrata mostrando quindi che infliximab viene distribuito principalmente nel compartimento vascolare. Non è stata osservata dipendenza delle caratteristiche farmacocinetiche dal tempo. La via di eliminazione di infliximab non è stata caratterizzata. Infliximab non modificato non è stato rinvenuto nelle urine. Non sono state osservate differenze maggiori della clearance o del volume di distribuzione correlate all'età o al peso in pazienti affetti da artrite reumatoide. La farmacocinetica di infliximab in pazienti anziani non è stata studiata. Non sono stati condotti studi in pazienti con funzionalità epatica o renale alterata.

Alle dosi singole di 3, 5 o 10 mg/kg, i valori mediani di C_{max} erano rispettivamente 77, 118 e 277 microgrammi/mL. L'emivita terminale mediana a queste dosi era compresa fra 8 e 9,5 giorni. Nella maggior parte dei pazienti, alla dose singola consigliata di 5 mg/kg per la malattia di Crohn e di 3 mg/kg ogni 8 settimane per il mantenimento nell'artrite reumatoide, infliximab poteva essere rilevato nel siero per almeno 8 settimane.

La somministrazione ripetuta di infliximab (5 mg/kg alle settimane 0, 2 e 6 nella malattia di Crohn fistolizzante, 3 o 10 mg/kg ogni 4 o 8 settimane nell'artrite reumatoide) ha determinato un leggero accumulo di infliximab nel siero dopo la seconda dose. Non è stato osservato un ulteriore accumulo clinicamente rilevante. Nella maggior parte dei pazienti con malattia di Crohn fistolizzante, infliximab è stato rilevato nel siero per 12 settimane (intervallo di 4-28 settimane) dopo somministrazione dello schema terapeutico.

Popolazione pediatrica

Un'analisi farmacocinetica di popolazione basata su dati ottenuti da pazienti con colite ulcerosa (N=60), malattia di Crohn (N=112), artrite reumatoide giovanile (N=117) e malattia di Kawasaki (N=16) con una fascia di età complessiva da 2 mesi a 17 anni ha indicato che l'esposizione a infliximab era dipendente in modo non lineare dal peso corporeo. Dopo somministrazione di 5 mg/kg di infliximab ogni 8 settimane, l'esposizione mediana prevista a infliximab allo steady state (area sotto la curva concentrazione-tempo allo steady state, AUC_{ss}) in pazienti pediatrici da 6 a 17 anni di età era di circa il 20% più bassa rispetto alla esposizione mediana prevista al medicinale allo steady state negli adulti. La AUC_{ss} mediana in pazienti pediatrici da 2 a meno di 6 anni di età era prevista essere di circa il 40% più bassa rispetto a quella degli adulti, sebbene il numero di pazienti che supporta questa stima sia limitato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Infliximab non dà reazione crociata con il TNF_{α} nelle specie animali diverse dall'uomo e dallo scimpanzé. Pertanto, i dati preclinici convenzionali di sicurezza con infliximab sono limitati. In uno studio di tossicità sullo sviluppo effettuato sul topo, utilizzando un anticorpo analogo che inibisce selettivamente l'attività funzionale del TNF_{α} del topo, non è stata riscontrata tossicità materna, embriotossicità, teratogenicità. In uno studio sulla fertilità e sulla funzionalità riproduttiva generale, il numero di topi gravidi era ridotto dopo la somministrazione dello stesso anticorpo analogo. Non è noto se questi risultati fossero dovuti agli effetti sui maschi e/o sulle femmine. In uno studio a 6 mesi sulla tossicità a dose ripetuta sui topi, usando gli stessi analoghi anticorpi per il TNF_{α} murino, sono stati osservati dei depositi cristallini sulla capsula del cristallino di alcuni dei topi maschi trattati.

Nessun esame oftalmologico specifico è stato effettuato su pazienti per valutare la rilevanza di questo evento negli esseri umani. Non sono stati effettuati studi a lungo termine per valutare il potenziale carcinogenico di infliximab. Negli studi effettuati in topi deficienti di TNF_{α} è stato dimostrato che non si riscontra aumento di tumori quando provocati con noti iniziatori e/o promotori tumorali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Polisorbato 80 (E433)
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato
Disodio fosfato diidrato

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Prima della ricostituzione:

5 anni a 2 °C - 8 °C.

Remsima può essere conservato a temperature non superiori ai 25 °C per un singolo periodo fino a 6 mesi, ma che non oltrepassi la data di scadenza originaria. La nuova data di scadenza deve essere scritta sulla scatola. Dopo la rimozione dal frigorifero, Remsima non deve essere conservato nuovamente in frigorifero.

Dopo la ricostituzione e la diluizione:

La stabilità chimica e fisica in uso della soluzione diluita è stata dimostrata fino a 60 giorni a una temperatura compresa tra 2 °C - 8 °C e per ulteriori 24 ore a 25 °C dopo la rimozione dal frigorifero. Da un punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione deve essere somministrata immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni di conservazione precedenti all'uso sono una responsabilità dell'utilizzatore e di norma non dovrebbero superare le 24 ore ad una temperatura compresa tra 2 °C - 8 °C, a meno che la ricostituzione/diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Per le condizioni di conservazione fino a 25 °C prima della ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro Tipo I con tappo in gomma e ghiera in alluminio, protetta da un cappuccio in plastica.

Remsima è disponibile in confezioni da 1, 2, 3, 4, 5 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

1. Calcolare la dose ed il numero di flaconcini di Remsima necessari. Ogni flaconcino di Remsima contiene 100 mg di infliximab. Calcolare il volume totale richiesto della soluzione di Remsima ricostituita.

2. In condizioni asettiche, ricostituire ogni flaconcino di Remsima con 10 mL di acqua per preparazioni iniettabili con una siringa con ago di calibro 21 gauge (0,8 mm) o più piccolo. Togliere la linguetta in alluminio del flaconcino e pulire la parte superiore con un batuffolo di cotone imbevuto di alcool al 70%. Inserire l'ago della siringa nel flaconcino attraverso il centro del tappo in gomma e dirigere il flusso di acqua per preparazioni iniettabili verso la parete di vetro del flaconcino. Fare ruotare delicatamente la soluzione per sciogliere completamente la polvere liofilizzata. Non scuotere energicamente o a lungo. NON AGITARE. Durante la ricostituzione si può verificare la formazione di schiuma. Lasciare riposare la soluzione ricostituita per 5 minuti. Controllare che la soluzione sia da incolore a gialla ed opalescente; la soluzione può presentare alcune piccole particelle traslucide, dato che infliximab è una proteina. Non usare la soluzione se si notano particelle opache, cambiamento di colore o altri corpi estranei.

3. Diluire a 250 mL il volume totale della dose di soluzione ricostituita di Remsima utilizzando una soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per infusione. Non diluire la soluzione ricostituita di Remsima con qualsiasi altro diluente. La diluizione può essere effettuata prelevando un volume di soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per infusione, dal flacone di vetro o dalla sacca per infusione da 250 mL, pari al volume di Remsima ricostituito. Aggiungere lentamente il volume totale di soluzione ricostituita di Remsima al flacone o alla sacca per infusione da 250 mL. Mescolare delicatamente. Per volumi superiori a 250 mL, usare una sacca per infusione più grande (ad es., 500 mL, 1.000 mL) oppure più sacche per infusione da 250 mL, al fine di assicurare che la concentrazione della soluzione per infusione non superi i 4 mg/mL. Se conservata in frigorifero dopo la ricostituzione e la diluizione, la soluzione per infusione deve essere riportata a temperatura ambiente a 25 °C per 3 ore prima di procedere come indicato al punto 4 (infusione). La conservazione per periodi superiori alle 24 ore a 2 °C-8 °C si applica solamente alla preparazione di Remsima nella sacca per infusione.

4. Somministrare la soluzione per infusione per un tempo di infusione non inferiore a quello raccomandato (vedere paragrafo 4.2). Utilizzare solo un set per infusione con un filtro in linea sterile, non pirogeno, con bassa capacità legante le proteine (diametro dei pori 1,2 micrometri o meno). Poiché non è contenuto nessun conservante, si raccomanda di iniziare la somministrazione della soluzione per infusione endovenosa non appena possibile ed entro 3 ore dalla ricostituzione e diluizione. Se non viene utilizzata immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni di conservazione precedenti all'uso sono una responsabilità dell'utilizzatore e di norma non dovrebbero superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C - 8 °C, a meno che la ricostituzione/diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate (vedere sopra paragrafo 6.3). La soluzione non utilizzata non deve essere conservata per un successivo utilizzo.

5. Prima della somministrazione, controllare visivamente Remsima per accertarsi dell'assenza di particelle o di cambiamento di colore. Se si osservano particelle opache, cambiamento di colore o particelle estranee, non utilizzare.

6. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungheria

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/853/001
EU/1/13/853/002
EU/1/13/853/003
EU/1/13/853/004
EU/1/13/853/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 settembre 2013
Data del rinnovo più recente: 21 giugno 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: https://www.ema.europa.eu.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Remsima 120 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Remsima 120 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Remsima 120 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Ogni siringa preriempita monodose da 1 mL contiene 120 mg di infliximab*.

Remsima 120 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Ogni penna preriempita monodose da 1 mL contiene 120 mg di infliximab*.

* Infliximab è un anticorpo monoclonale umano-murino chimerico IgG1 prodotto in cellule di ibridoma murino con tecnologia DNA ricombinante.

Eccipiente(i) con effetti noti

Questo medicinale contiene 45 mg di sorbitolo (E420) e 0,5 mg di polisorbato 80 (E433) in ogni mL di soluzione.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).
Soluzione da trasparente a opalescente, da incolore a marrone chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide

Remsima, in associazione con metotrexato, è indicato per la riduzione dei segni e dei sintomi e il miglioramento della funzione fisica in:
- pazienti adulti con malattia in fase attiva quando la risposta ai medicinali anti-reumatici che modificano la malattia (DMARDs disease-modifying anti-rheumatic drugs), incluso il metotrexato, sia stata inadeguata.
- pazienti adulti con malattia severa, in fase attiva e progressiva non trattata precedentemente con metotrexato o con altri DMARDs.

In questa popolazione di pazienti è stato dimostrato, mediante valutazione radiografica, una riduzione del tasso di progressione del danno articolare (vedere paragrafo 5.1).

Malattia di Crohn

Remsima è indicato per:
- il trattamento della malattia di Crohn in fase attiva, di grado da moderato a severo, in pazienti adulti che non abbiano risposto nonostante un trattamento completo ed adeguato con corticosteroidi e/o immunosoppressori; o in pazienti che non tollerano o che presentano controindicazioni mediche per le suddette terapie.
- il trattamento della malattia di Crohn fistolizzante in fase attiva, in pazienti adulti che non abbiano risposto nonostante un ciclo di terapia completo ed adeguato con trattamento convenzionale (inclusi antibiotici, drenaggio e terapia immunosoppressiva).

Colite ulcerosa

Remsima è indicato per il trattamento della colite ulcerosa in fase attiva, di grado da moderato a severo, in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o che risultano intolleranti o presentano una controindicazione medica a queste terapie.

Spondilite anchilosante

Remsima è indicato per il trattamento della spondilite anchilosante severa in fase attiva in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alle terapie convenzionali.

Artrite psoriasica

Remsima è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva e progressiva in pazienti adulti qualora la risposta a precedenti trattamenti con DMARD sia stata inadeguata.
Remsima deve essere somministrato:

- in associazione con metotrexato
- o singolarmente in pazienti che risultano intolleranti al metotrexato o per i quali esso sia controindicato.

Infliximab ha mostrato di migliorare la funzione fisica in pazienti con artrite psoriasica e di ridurre il tasso di progressione del danno alle articolazioni periferiche, misurato con i raggi X in pazienti con sottotipi simmetrici poliarticolari della malattia (vedere paragrafo 5.1).

Psoriasi

Remsima è indicato per il trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo in pazienti adulti che non hanno risposto o che presentano controindicazioni o intolleranza ad altre terapie sistemiche, tra cui la ciclosporina, il metotrexato o lo psoralene ultravioletto A (PUVA) (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Remsima deve essere iniziato e supervisionato da medici specialisti esperti nella diagnosi e nel trattamento delle condizioni per cui Remsima è indicato. Ai pazienti trattati con Remsima, deve essere consegnato il foglio illustrativo e la scheda di promemoria per il paziente. Le istruzioni per l'uso sono presenti nel foglio illustrativo.

Per le iniezioni successive e dopo una formazione adeguata nella tecnica di iniezione sottocutanea, i pazienti possono eseguire da soli l'iniezione di Remsima, se il loro medico ritiene che sia appropriato e con follow-up medico se necessario. L'idoneità del paziente per l'uso sottocutaneo domiciliare deve essere valutata e i pazienti devono essere invitati a informare il loro operatore sanitario nel caso manifestassero sintomi di una reazione allergica prima della somministrazione della dose successiva. I pazienti devono ricorrere immediatamente all'assistenza medica se sviluppano i sintomi di reazioni allergiche gravi (vedere paragrafo 4.4).

Durante il trattamento con Remsima, deve essere ottimizzato l'uso di altre terapie concomitanti quali ad esempio corticosteroidi ed immunosoppressori.

È importante controllare le etichette del prodotto per assicurarsi che venga somministrata la formulazione corretta (endovenosa o sottocutanea) al paziente, come prescritto. Remsima formulazione per uso sottocutaneo non è previsto per la somministrazione endovenosa e deve essere somministrato solo mediante iniezione sottocutanea.

Posologia

Adulti (≥ 18 anni)

Artrite reumatoide
Il trattamento con Remsima formulazione per uso sottocutaneo deve essere iniziato con dosi di carico di infliximab, che possono essere somministrate per via endovenosa o sottocutanea. Quando vengono utilizzate dosi di carico mediante somministrazione sottocutanea, Remsima 120 mg deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea seguita da ulteriori iniezioni sottocutanee 1, 2, 3 e 4 settimane dopo la prima iniezione e successivamente ogni 2 settimane. Se vengono somministrate dosi di carico mediante somministrazione endovenosa di infliximab per iniziare il trattamento, devono essere somministrate 2 infusioni endovenose di infliximab da 3 mg/kg a 2 settimane di distanza. Il primo trattamento con Remsima mediante somministrazione sottocutanea deve essere iniziato come terapia di mantenimento 4 settimane dopo la seconda somministrazione per via endovenosa. La dose di mantenimento raccomandata di Remsima formulazione per uso sottocutaneo è 120 mg una volta ogni 2 settimane.

Remsima deve essere somministrato in in associazione con metotrexato.

I dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica viene raggiunta solitamente entro 12 settimane di trattamento. È necessario valutare attentamente se continuare la terapia in pazienti che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico entro le prime 12 settimane di trattamento (vedere paragrafo 5.1).

Malattia di Crohn in fase attiva, di grado da moderato a severo
Il primo trattamento con Remsima mediante somministrazione sottocutanea deve essere iniziato come terapia di mantenimento 4 settimane dopo l'ultima somministrazione delle infusioni endovenose. Prima di iniziare il trattamento con Remsima formulazione per uso sottocutaneo, 2 infusioni endovenose di infliximab da 5 mg/kg devono essere somministrate a 2 settimane di distanza e un'ulteriore infusione endovenosa di infliximab da 5 mg/kg può essere somministrata 4 settimane dopo la seconda infusione. La dose di mantenimento raccomandata di Remsima formulazione per uso sottocutaneo è di 120 mg una volta ogni 2 settimane. Se un paziente non risponde alla terapia dopo le dosi di carico mediante somministrazione endovenosa di infliximab, non gli si deve somministrare nessun ulteriore trattamento con infliximab. I dati disponibili non supportano un ulteriore trattamento con infliximab in pazienti che non rispondono entro 6 settimane dalla prima infusione.

Dati limitati in pazienti che inizialmente hanno risposto al regime di induzione di infliximab ma che hanno perso la risposta, indicano che alcuni pazienti possono recuperare la risposta aumentando la dose (vedere paragrafo 5.1). È necessario valutare attentamente se continuare la terapia in pazienti che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico dopo l'aggiustamento della dose.

Malattia di Crohn fistolizzante in fase attiva
Il primo trattamento con Remsima mediante somministrazione sottocutanea deve essere iniziato come terapia di mantenimento 4 settimane dopo l'ultima somministrazione delle infusioni endovenose. Prima di iniziare il trattamento con Remsima formulazione per uso sottocutaneo, 2 infusioni endovenose di infliximab da 5 mg/kg devono essere somministrate a 2 settimane di distanza e un'ulteriore infusione endovenosa di infliximab 5 mg/kg può essere somministrata 4 settimane dopo la seconda infusione. La dose di mantenimento raccomandata di Remsima formulazione per uso sottocutaneo è di 120 mg una volta ogni 2 settimane. Se un paziente non risponde alla terapia dopo le dosi di carico mediante somministrazione endovenosa di infliximab, non gli si deve somministrare nessun ulteriore trattamento con infliximab. I dati disponibili non supportano un ulteriore trattamento con infliximab in pazienti che non rispondono entro 14 settimane dalla prima infusione.

Dati limitati in pazienti che inizialmente hanno risposto al regime di induzione di infliximab ma che hanno perso la risposta, indicano che alcuni pazienti possono recuperare la risposta aumentando la dose (vedere paragrafo 5.1). È necessario valutare attentamente se continuare la terapia in pazienti che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico dopo l'aggiustamento della dose.

Nella malattia di Crohn, l'esperienza di risomministrazione, se i segni e i sintomi della malattia persistono, è limitata e non sono disponibili dati comparativi di rischio/beneficio delle terapie alternative per un trattamento continuo.

Colite ulcerosa
Il primo trattamento con Remsima mediante somministrazione sottocutanea deve essere iniziato come terapia di mantenimento 4 settimane dopo l'ultima somministrazione delle infusioni endovenose. Prima di iniziare il trattamento con Remsima formulazione per uso sottocutaneo, 2 infusioni endovenose di infliximab da 5 mg/kg devono essere somministrate a 2 settimane di distanza e un'ulteriore infusione endovenosa di infliximab da 5 mg/kg può essere somministrata 4 settimane dopo la seconda infusione. La dose di mantenimento raccomandata di Remsima formulazione per uso sottocutaneo è di 120 mg una volta ogni 2 settimane.

I dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica viene solitamente raggiunta entro 14 settimane dall'inizio del trattamento (vedere paragrafo 5.1). È necessario valutare attentamente se continuare la terapia in pazienti che non rispondono entro questo periodo di tempo.

Spondilite anchilosante
Il trattamento con Remsima mediante somministrazione sottocutanea deve essere iniziato come terapia di mantenimento 4 settimane dopo l'ultima somministrazione di due infusioni endovenose di infliximab da 5 mg/kg somministrate a 2 settimane di distanza. La dose raccomandata di Remsima formulazione per uso sottocutaneo è di 120 mg una volta ogni 2 settimane. Se un paziente non risponde entro 6 settimane (cioè dopo 2 infusioni endovenose) non deve ricevere nessun ulteriore trattamento con infliximab.

Artrite psoriasica
Il trattamento con Remsima mediante somministrazione sottocutanea deve essere iniziato come terapia di mantenimento 4 settimane dopo l'ultima somministrazione di due infusioni endovenose di infliximab da 5 mg/kg somministrate a 2 settimane di distanza. La dose raccomandata di Remsima formulazione per uso sottocutaneo è di 120 mg una volta ogni 2 settimane.

Psoriasi
Il trattamento con Remsima mediante somministrazione sottocutanea deve essere iniziato come terapia di mantenimento 4 settimane dopo l'ultima somministrazione di due infusioni endovenose di infliximab da 5 mg/kg somministrate a 2 settimane di distanza. La dose raccomandata di Remsima formulazione per uso sottocutaneo è di 120 mg una volta ogni 2 settimane. Se un paziente non risponde entro 14 settimane (cioè 2 infusioni endovenose e 5 iniezioni sottoocutanee), non si devono somministrare ulteriori trattamenti di infliximab.

Risomministrazione per la malattia di Crohn e l'artrite reumatoide
Data l'esperienza con infliximab per via endovenosa, se i segni e i sintomi della malattia si ripresentano, infliximab può essere somministrato nuovamente entro 16 settimane dall'ultima somministrazione. Negli studi clinici con infliximab per via endovenosa, le reazioni di ipersensibilità ritardata sono state "non comuni" e si sono verificate dopo intervalli di tempo senza somministrazione di infliximab inferiori ad 1 anno (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). La sicurezza e l'efficacia della risomministrazione non è stata stabilita dopo un periodo superiore alle 16 settimane senza somministrazione di infliximab. Questo si applica sia ai pazienti affetti da malattia di Crohn sia ai pazienti affetti da Artrite reumatoide.

Risomministrazione per la colite ulcerosa
Data l'esperienza con infliximab per via endovenosa, non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia delle risomministrazioni effettuate ad intervalli diversi dalle 8 settimane (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Risomministrazione per la spondilite anchilosante
Data l'esperienza con infliximab per via endovenosa, non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia delle risomministrazioni diverse da quelle effettuate con un intervallo da 6 a 8 settimane (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Risomministrazione per l'artrite psoriasica
Data l'esperienza con infliximab per via endovenosa, non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia delle risomministrazioni effettuate ad intervalli diversi dalle 8 settimane (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Risomministrazione per la psoriasi
Un'esperienza limitata nella psoriasi derivante dal ritrattamento con una singola dose di infliximab per via endovenosa dopo un intervallo di 20 settimane suggerisce un'efficacia ridotta e un'incidenza maggiore di reazioni all'infusione di grado da leggero a moderato quando paragonate al regime di induzione iniziale (vedere paragrafo 5.1).

L'esperienza limitata, derivante dal ritrattamento di infliximab per via endovenosa successivo ad un peggioramento della malattia attraverso un regime di re-induzione, suggerisce un'alta incidenza di reazioni all'infusione, comprese quelle gravi, se confrontate con quelle a 8 settimane di trattamento di mantenimento di infliximab per via endovenosa (vedere paragrafo 4.8).

Risomministrazione nelle diverse indicazioni
Nel caso in cui la terapia di mantenimento venga interrotta e vi fosse la necessità di riprendere il trattamento, l'uso di un regime di re-induzione di infliximab per via endovenosa non è raccomandato (vedere paragrafo 4.8). In questa situazione, il trattamento con infliximab deve riprendere come dose singola di infliximab per via endovenosa, seguita dalla dose di mantenimento raccomandata di infliximab per via sottocutanea descritta sopra somministrata 4 settimane dopo l'ultima somministrazione di infliximab per via endovenosa.

Passaggio da e verso la formulazione per uso sottocutaneo di Remsima in tutte le indicazioni
Quando si passa dalla terapia di mantenimento con infliximab formulazione endovenosa alla formulazione per uso sottocutaneo di Remsima, quest'ultima può essere somministrata al momento della successiva somministrazione programmata delle infusioni endovenose di infliximab.

Non sono disponibili informazioni sufficienti riguardo al passaggio di pazienti che hanno ricevuto infusioni endovenose di infliximab superiori a 3 mg/kg per l'artrite reumatoide o 5 mg / kg per la malattia di Crohn ogni 8 settimane alla formulazione per uso sottocutaneo di Remsima.

Non sono disponibili informazioni riguardo al passaggio di pazienti dalla formulazione sottocutanea alla formulazione endovenosa di Remsima.

Dose dimenticata
Se i pazienti dimenticano un'iniezione di Remsima, formulazione per uso sottocutaneo, devono essere istruiti ad assumere immediatamente la dose dimenticata nel caso in cui questo accade entro 7 giorni dalla dose dimenticata, per poi riprendere il loro programma originario di dosaggio. Se la dose viene ritardata per 8 giorni o più, i pazienti devono essere istruiti a omettere la dose dimenticata, attendere fino alla dose programmata successiva e quindi riprendere il loro programma di dosaggio originario.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono stati condotti studi specifici con infliximab in pazienti anziani. Negli studi clinici non sono state osservate differenze sostanziali correlate all'età nella clearance o nel volume di distribuzione con le formulazioni endovenose di infliximab e si prevede lo stesso per la formulazione per uso sottocutaneo. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). Per maggiori informazioni sulla sicurezza di infliximab in pazienti anziani, (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Compromissione renale e/o epatica

Infliximab non è stato studiato in questa popolazione di pazienti. Non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia della terapia con Remsima per via sottocutanea nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. Pertanto, l'uso sottocutaneo di Remsima è raccomandato solo negli adulti.

Modo di somministrazione

Remsima 120 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita o in penna preriempita è somministrato solo mediante iniezione sottocutanea. Istruzioni complete per l'uso sono presenti nel foglio illustrativo. Per le due infusioni endovenose iniziali, i pazienti possono essere pretrattati con, ad esempio, un antistaminico, idrocortisone e/o paracetamolo e la velocità di infusione può essere rallentata per ridurre il rischio di reazioni correlate all'infusione, specialmente se le reazioni correlate all'infusione si sono già verificate in precedenza (vedere paragrafo 4.4). Il medico deve assicurare l'appropriato follow-up dei pazienti per qualsiasi reazione sistemica all'iniezione e reazione localizzata al sito d'iniezione dopo la somministrazione dell'iniezione sottocutanea iniziale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altre proteine murine, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con tubercolosi o altre infezioni severe quali sepsi, ascessi e infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza cardiaca da moderata a severa (Classe III/IV NYHA - *New York Heart Association*) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazione sistemica all'iniezione/reazione localizzata al sito d'iniezione/ipersensibilità

Infliximab è stato associato a reazioni sistemiche all'iniezione, shock anafilattico e reazioni da ipersensibilità ritardata (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni acute incluse reazioni anafilattiche si possono verificare durante (entro secondi) o entro poche ore seguenti la somministrazione di infliximab. Se si verificano reazioni acute, è necessario ricorrere immediatamente all'assistenza medica. Per questo motivo, la somministrazione endovenosa iniziale deve aver luogo dove sia immediatamente a disposizione un equipaggiamento d'emergenza, quale adrenalina, antistaminici, corticosteroidi ed un ventilatore artificiale. I pazienti possono essere pretrattati, ad es., con un antistaminico, idrocortisone e/o paracetamolo per prevenire gli effetti lievi e transitori.

Le reazioni localizzate al sito d'iniezione, prevalentemente di natura da lieve a moderata, includevano le seguenti reazioni limitate al sito d'iniezione: eritema, dolore, prurito, gonfiore, indurimento, ecchimosi, ematoma, edema, freddo, parestesia, emorragia, irritazione, eruzione cutanea, ulcera, orticaria, vescicole al sito di applicazione e crosta, che sono state segnalate come associate al trattamento sottocutaneo con infliximab. La maggior parte di queste reazioni possono verificarsi immediatamente o entro le 24 ore successive all'iniezione sottocutanea. La maggior parte di queste reazioni si sono risolte spontaneamente senza alcun trattamento.

Si possono sviluppare anticorpi contro l'infliximab e sono stati associati ad una maggiore frequenza di reazioni all'infusione quando la somministrazione avviene mediante infusione endovenosa. Una bassa percentuale di reazioni all'infusione era rappresentata da gravi reazioni allergiche. Con infliximab somministrato per via endovenosa, è stata inoltre osservata un'associazione tra lo sviluppo di anticorpi contro infliximab e una riduzione della durata della risposta. La somministrazione concomitante di immunomodulatori è stata associata ad una minore incidenza di anticorpi contro infliximab e, nel caso di somministrazione per via endovenosa di infliximab, ad una riduzione della frequenza delle reazioni all'infusione. L'effetto di una terapia immunomodulatoria concomitante era più intenso in pazienti trattati episodicamente che in pazienti soggetti alla terapia di mantenimento. I pazienti che interrompono la terapia con gli immunosoppressori prima o durante il trattamento con infliximab, presentano un maggiore rischio di sviluppare tali anticorpi. Gli anticorpi contro infliximab non possono essere sempre rilevati nei campioni di siero. Se si verificano reazioni gravi, deve essere approntato un trattamento sintomatico e si deve interrompere la somministrazione di infliximab (vedere paragrafo 4.8.).

Negli studi clinici sono state riportate reazioni di ipersensibilità ritardata. I dati disponibili suggeriscono un aumento del rischio di ipersensibilità ritardata all'aumento della durata degli intervalli di tempo senza somministrazione di infliximab. I pazienti devono essere informati di contattare immediatamente il medico in caso si manifestasse una reazione avversa di tipo ritardato (vedere paragrafo 4.8). Se i pazienti vengono ritrattati dopo un periodo prolungato, devono essere strettamente controllati per verificare la comparsa di segni e sintomi di ipersensibilità ritardata.

Infezioni

Prima, durante e dopo il trattamento con infliximab i pazienti devono essere strettamente monitorati per le infezioni tra cui la tubercolosi. Poiché l'eliminazione di infliximab può richiedere fino a sei mesi, il monitoraggio deve continuare durante questo periodo. L'ulteriore trattamento con infliximab non deve essere somministrato qualora un paziente sviluppi infezioni gravi o sepsi.

È necessaria cautela nell'utilizzo di infliximab in pazienti con infezione cronica o anamnesi di infezioni ricorrenti, inclusa la terapia concomitante con immunosoppressori. Si devono informare in modo appropriato i pazienti circa la necessità di evitare l'esposizione a potenziali fattori di rischio di infezioni.

Il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF_α) media l'infiammazione e modula le risposte immunitarie cellulari. Dati sperimentali dimostrano che il TNF_α è essenziale per la risoluzione delle infezioni intracellulari. L'esperienza clinica dimostra che le difese immunitarie dell'ospite sono compromesse in alcuni pazienti trattati con infliximab.

Va evidenziato che la soppressione del TNF_α può mascherare i sintomi di un'infezione quali la febbre.

Un riconoscimento precoce di manifestazioni cliniche atipiche di infezioni gravi e di manifestazioni cliniche tipiche di infezioni rare e inusuali è un punto critico per minimizzare ritardi nella diagnosi e nel trattamento.

I pazienti che assumono medicinali bloccanti il TNF sono più soggetti ad infezioni serie.
In pazienti trattati con infliximab sono state osservate tubercolosi, infezioni batteriche, incluse la sepsi e la polmonite, infezioni micotiche invasive, virali ed altre infezioni opportunistiche. Alcune di queste infezioni hanno avuto esito fatale; le infezioni opportunistiche più frequentemente riportate con una percentuale di mortalità > 5% includono pneumocistosi, candidiasi, listeriosi e aspergillosi.

I pazienti che sviluppano una nuova infezione in corso di trattamento con infliximab, devono essere attentamente monitorati e sottoposti ad una accurata valutazione diagnostica. La somministrazione di infliximab deve essere interrotta se un paziente sviluppa una nuova infezione seria o sepsi e deve essere iniziata un'appropriata terapia antimicrobica o antifungina fino a quando l'infezione non è risolta.

Tubercolosi

In pazienti trattati con infliximab sono stati riportati casi di tubercolosi attiva. Va evidenziato che nella maggioranza di questi casi, si trattava di tubercolosi extrapolmonare, sia localizzata che diffusa.

Prima di iniziare il trattamento con infliximab, tutti i pazienti devono essere valutati per tubercolosi sia attiva che inattiva ('latente'). Questa valutazione deve includere una dettagliata anamnesi che comprenda una storia personale di tubercolosi o un possibile precedente contatto con una fonte di contagio di tubercolosi e precedenti e/o concomitanti terapie immunosoppressive. In tutti i pazienti devono essere effettuati appropriati test diagnostici (ad es., test cutanei della tubercolina, radiografia del torace e/o test del rilascio di interferone gamma) (possono essere applicate le linee guida locali). Si raccomanda che l'esecuzione di questi test venga riportata sulla scheda di promemoria per il paziente. Si ricorda ai medici prescrittori il rischio di falsi negativi del test cutaneo della tubercolina in particolare in pazienti severamente ammalati o immunocompromessi.

Qualora sia diagnosticata una tubercolosi attiva, la terapia con infliximab non deve essere iniziata. (vedere paragrafo 4.3)

In caso di sospetta tubercolosi inattiva (latente) deve essere consultato un medico con esperienza nel trattamento della tubercolosi. In tutte le situazioni sotto descritte, il rapporto rischio/beneficio della terapia con infliximab deve essere valutato molto attentamente.

Qualora fosse diagnosticata una tubercolosi latente, prima di iniziare la terapia con infliximab deve essere iniziata una terapia anti tubercolare per una tubercolosi latente in accordo alle linee guida locali.

In pazienti che hanno molti o significativi fattori di rischio per la tubercolosi e hanno un test negativo per la tubercolosi latente, una terapia anti-tubercolare deve essere considerata prima dell'inizio di infliximab.

L'uso di una terapia anti-tubercolare deve anche essere considerato prima dell'inizio della terapia con infliximab in pazienti con una storia pregressa di tubercolosi latente o attiva, per i quali non può essere confermato un adeguato corso di trattamento.

Alcuni casi di tubercolosi in fase attiva sono stati segnalati in pazienti trattati con infliximab durante e dopo il trattamento per una tubercolosi latente.

Tutti i pazienti devono essere informati di richiedere il consiglio del medico se durante o dopo il trattamento con infliximab appaiono segni / sintomi suggestivi di tubercolosi (es. tosse persistente, deperimento / perdita di peso, febbricola).

Infezioni fungine invasive

Una infezione fungina invasiva quale aspergillosi, candidiasi, pneumocistosi, istoplasmosi, coccidioidomicosi o blastomicosi, deve essere sospettata in pazienti trattati con infliximab se essi sviluppano una malattia sistemica grave e un medico, con competenza nella diagnosi e nel trattamento di infezioni fungine invasive, deve essere consultato in uno stadio precoce quando si visitano questi pazienti. Le infezioni fungine invasive possono presentarsi come malattia disseminata piuttosto che localizzata e i test antigenici e anticorpali possono essere negativi in alcuni pazienti con infezione attiva. Una appropriata terapia antifungina empirica deve essere considerata nel percorso diagnostico, prendendo in considerazione sia il rischio di una infezione fungina severa, sia i rischi della terapia antifungina.

Per i pazienti che hanno vissuto o viaggiato in regioni dove sono endemiche infezioni fungine invasive quali istoplasmosi, coccidioidomicosi o blastomicosi, i benefici e i rischi del trattamento con infliximab devono essere attentamente valutati prima di iniziare la terapia con infliximab.

Malattia di Crohn fistolizzante
I pazienti con malattia di Crohn fistolizzante con fistole acute in fase suppurativa non devono iniziare la terapia con infliximab finché non sia stata esclusa una fonte di possibile infezione, in particolar modo ascesso (vedere paragrafo 4.3).

Riattivazione di epatite B (HBV)

La riattivazione dell'epatite B si è osservata in pazienti trattati con un TNF-antagonista, incluso infliximab e che erano portatori cronici di questo virus. In alcuni casi si sono verificati degli esiti fatali.

I pazienti devono essere valutati per l'infezione da HBV prima di iniziare il trattamento con infliximab. Per i pazienti positivi al test per l'infezione da HBV è raccomandata una consultazione con un medico esperto nel trattamento dell'epatite B. I portatori di HBV che richiedono un trattamento con infliximab devono essere strettamente monitorati sui segni e i sintomi dell'infezione attiva da HBV per tutta la durata della terapia e per molti mesi successivi al termine della stessa. Non sono disponibili dati sufficienti su pazienti portatori di HBV trattati con terapia antivirale in associazione con terapia con TNF-antagonista per prevenire la riattivazione del HBV. In pazienti che sviluppano la riattivazione del HBV, il trattamento con infliximab deve essere interrotto e deve essere iniziata una efficace terapia antivirale con appropriato trattamento di supporto.

Eventi epatobiliari

Durante il periodo di post-commercializzazione di infliximab, sono stati osservati casi di itteriziae di epatite non infettiva, alcuni con caratteristiche di epatite autoimmune. Si sono verificati casi isolati di insufficienza epatica sfociati in un trapianto epatico o morte. In pazienti con segni e sintomi di disfunzione epatica deve essere valutato il livello del danno epatico. Se si sviluppa itterizia e/o un aumento di ALT 5 volte superiore al limite della norma, è necessario interrompere il trattamento con infliximab e si deve intraprendere un approfondito esame delle condizioni di anomalia.

Associazione di un TNF-alfa inibitore e anakinra

Negli studi clinici di associazione di anakinra ed etanercept, un altro inibitore del TNF_{α}, etanercept, si sono verificate infezioni gravi e neutropenia, senza un beneficio clinico aggiuntivo rispetto all'utilizzo del solo etanercept. Data la natura delle reazioni avverse osservate con l'associazione di etanercept e anakinra, possono verificarsi tossicità similari con l'associazione di anakinra e altri inibitori del TNF_{α}. Pertanto, l'associazione di infliximab e anakinra non è raccomandata.

Associazione di un TNF-alfa inibitore e abatacept

Negli studi clinici, l'utilizzo combinato di TNF-antagonisti e abatacept è stato associato ad un aumento del rischio di infezioni, comprese le infezioni gravi, rispetto ai TNF-antagonisti utilizzati da soli, senza un aumento del beneficio clinico. L'associazione di infliximab e abatacept non è raccomandata.

Associazione con altre terapie biologiche

Ci sono informazioni insufficienti riguardo l'uso concomitante di infliximab con altre terapie biologiche usate per trattare le stesse condizioni di infliximab. L'uso concomitante di infliximab con questi biologici non è raccomandato a causa della possibilità di un aumento del rischio di infezione, e di altre potenziali interazioni farmacologiche.

Sostituzione tra biologici DMARD

Si deve usare cautela e i pazienti devono continuare ad essere monitorati quando si passa da un biologico ad un altro, poiché la sovrapposizione dell'attività biologica può ulteriormente aumentare il rischio di reazioni avverse, compresa l'infezione.

Vaccinazioni

Si raccomanda che i pazienti abbiano effettuato, ove possibile, tutte le vaccinazioni in accordo alle più recenti linee guida, prima di iniziare la terapia con Remsima. I pazienti in terapia con infliximab possono ricevere vaccinazioni simultanee, ad eccezione dei vaccini vivi (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

In un sottogruppo di 90 adulti con artrite reumatoide dello studio ASPIRE, una proporzione similare di pazienti in ogni gruppo di trattamento (metotrexato più: placebo [n = 17], infliximab 3 mg/kg [n = 27] o Remsima 6 mg/kg [n = 46]) ha mostrato un aumento effettivo di due volte dei titoli anticorpali di un vaccino pneumococcico polivalente, indicando che infliximab non ha interferito con le risposte immunitarie di tipo umorale indipendenti dalle cellule T. Tuttavia, studi tratti dalla letteratura per le varie indicazioni (ad es., artrite reumatoide, psoriasi, malattia di Crohn) suggeriscono che le vaccinazioni con virus non vivo, ricevute durante il trattamento con terapie anti-TNF, incluso infliximab, possono provocare una risposta immunitaria più bassa rispetto ai pazienti non trattati con terapia anti-TNF.

Vaccini vivi/agenti terapeutici infettivi

In pazienti trattati con terapia anti-TNF, sono disponibili dati limitati sulla risposta ad una vaccinazione con vaccini vivi o sulla trasmissione secondaria dell'infezione con la somministrazione di vaccini vivi. L'uso di vaccini vivi può provocare infezioni cliniche, comprese le infezioni disseminate. La somministrazione concomitante di vaccini vivi con infliximab non è raccomandata.

Esposizione dei lattanti *in utero*

Nei lattanti esposti *in utero* a infliximab, è stato riportato un esito fatale dovuto ad una infezione disseminata da bacillo di Calmette Guérin (BCG) dopo la somministrazione di vaccino BCG dopo la nascita. Prima della somministrazione di vaccini vivi a lattanti esposti *in utero* a infliximab si raccomanda un periodo di attesa di dodici mesi dopo la nascita. Se i livelli sierici di infliximab non sono rilevabili nel lattante o la somministrazione di infliximab è stata limitata al primo trimestre di gravidanza, la somministrazione di un vaccino vivo può essere considerata più precocemente, se vi è un chiaro beneficio clinico per il singolo lattante (vedere paragrafo 4.6).

Esposizione dei lattanti attraverso il latte materno

La somministrazione di un vaccino vivo a un lattante in allattamento mentre la madre sta ricevendo infliximab non è raccomandata a meno che i livelli sierici di infliximab del lattante siano non rilevabili (vedere paragrafo 4.6).

Agenti terapeutici infettivi

Altri usi di agenti terapeutici infettivi come i batteri vivi attenuati (ad esempio, instillazioni endovescicali con BCG per il trattamento del cancro) possono provocare infezioni cliniche, comprese le infezioni disseminate. Si raccomanda di non somministrare gli agenti terapeutici infettivi in in associazione con infliximab.

Reazioni autoimmuni

La relativa deficienza del TNF_{α} provocata dalla terapia anti-TNF, può portare all'avvio di un processo autoimmune. Qualora un paziente presenti sintomi predittivi di una sindrome simil-lupus in seguito al trattamento con infliximab e risulti positivo per gli anticorpi anti-DNA a doppia elica, non deve essere somministrato l'ulteriore trattamento con infliximab (vedere paragrafo 4.8).

Effetti a livello del sistema nervoso

L'uso di agenti bloccanti il TNF, compreso infliximab, è stato associato a casi di comparsa o esacerbazione di sintomi clinici e/o delle evidenze radiografiche di patologie demielinizzanti del

sistema nervoso centrale, inclusa la sclerosi multipla, e di patologie demielinizzanti periferiche, inclusa la sindrome di Guillain-Barré. In pazienti con patologie demielinizzanti preesistenti o di recente manifestazione, i benefici ed i rischi del trattamento con anti-TNF devono essere valutati con attenzione prima di iniziare la terapia con infliximab. L'interruzione della terapia con infliximab deve essere presa in considerazione in caso di comparsa di queste patologie.

Neoplasie maligne e malattie linfoproliferative

Nelle fasi controllate degli studi clinici con medicinali inibitori del TNF è stato osservato un numero maggiore di casi di neoplasie maligne incluso linfoma tra i pazienti che avevano ricevuto un inibitore del TNF rispetto ai pazienti di controllo. Durante gli studi clinici effettuati con infliximab, in tutte le indicazioni approvate, l'incidenza di linfoma in pazienti trattati con infliximab era maggiore rispetto a quella attesa nella popolazione in generale, ma la frequenza di linfoma era rara. Nell'esperienza post-commercializzazione, sono stati riportati casi di leucemia in pazienti trattati con un antagonista del TNF. Vi è un rischio di base maggiore di sviluppare un linfoma e la leucemia in pazienti con artrite reumatoide affetti da una patologia infiammatoria molto attiva e di vecchia data che complica la valutazione del rischio.

In uno studio clinico esplorativo in cui si è valutato l'utilizzo di infliximab in pazienti con patologia polmonare cronica ostruttiva (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, COPD) di grado da moderato a severo, è stato segnalato un maggior numero di casi di neoplasie maligne in pazienti trattati con infliximab rispetto ai pazienti del gruppo di controllo. Tutti i pazienti erano forti fumatori. Occorre prestare attenzione nel valutare il trattamento di pazienti con maggior rischio di neoplasia maligna in quanto forti fumatori.

Sulla base delle attuali conoscenze, non si può escludere il rischio di sviluppare linfomi o neoplasie maligne in pazienti trattati con un inibitore del TNF (vedere paragrafo 4.8). Occorre prestare attenzione nel prendere in considerazione una terapia con inibitori del TNF in pazienti con anamnesi di neoplasia maligna o nel valutare un trattamento prolungato in pazienti che sviluppano una neoplasia maligna.

Si deve inoltre prestare attenzione in pazienti affetti da psoriasi e trattati ampiamente in precedenza con immunosoppressori o per periodi prolungati con PUVA.

Sebbene la somministrazione sottocutanea non sia indicata per bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni, si deve tener presente che, nell'esperienza post-commercializzazione, neoplasie maligne, di cui alcune fatali, sono state riportate tra i bambini, gli adolescenti e i giovani adulti (fino a 22 anni) trattati con medicinali inibitori del TNF (inizio della terapia ≤ 18 anni di età), incluso infliximab. Approssimativamente metà dei casi erano linfomi. Gli altri casi erano rappresentati da una varietà di diverse neoplasie maligne e includevano rare neoplasie maligne usualmente associate con l′ immunosoppressione. Un rischio per lo sviluppo di neoplasie maligne in pazienti trattati con inibitori del TNF non può essere escluso.

Dopo l'immissione in commercio del medicinale sono stati segnalati casi di linfoma epatosplenico a cellule T (HSTCL, *Hepatosplenic T-cell lymphoma*) in pazienti trattati con agenti bloccanti il TNF, incluso infliximab. Questa rara forma di linfoma a cellule T ha un decorso estremamente aggressivo ed un esito solitamente fatale. Quasi tutti i pazienti avevano ricevuto un trattamento con AZA o 6-MP in in associazione o immediatamente prima di un bloccante del TNF. La grande maggioranza dei casi con infliximab si sono verificati in pazienti affetti da malattia di Crohn o colite ulcerosa e la maggior parte dei casi sono stati segnalati negli adolescenti o nei giovani adulti di sesso maschile. Il rischio potenziale dell'associazione di AZA o 6-MP e infliximab deve essere attentamente considerato. Non è possibile escludere un rischio di sviluppo del linfoma epatosplenico a cellule T in pazienti trattati con infliximab (vedere paragrafo 4.8).

Il melanoma e il carcinoma a cellule di Merkel sono stati riportati in pazienti sottoposti ad una terapia con un bloccante del TNF, compreso infliximab (vedere paragrafo 4.8). È raccomandato un esame periodico della pelle, in modo particolare per i pazienti con fattori di rischio per il cancro della pelle.

Uno studio di coorte retrospettivo basato su i dati dei registri sanitari nazionali svedesi ha riscontrato un aumento dell'incidenza di tumore della cervice uterina nelle donne con artrite reumatoide trattate con infliximab rispetto alle pazienti mai trattate con terapie biologiche o alla popolazione generale, comprese quelle di oltre 60 anni di età. Screening periodici devono proseguire nelle donne trattate con infliximab, comprese quelle di oltre 60 anni di età.

Tutti i pazienti con colite ulcerosa che presentano un maggior rischio di sviluppare displasia o carcinoma al colon (per esempio, pazienti con colite ulcerosa di lungo decorso o colangite sclerosante primaria) o che hanno una storia medica di displasia o di carcinoma del colon devono essere monitorati in rapporto a tale displasia a intervalli regolari, prima di iniziare la terapia e durante il corso della malattia. Questa valutazione deve includere una colonscopia e biopsie in accordo alle linee guida locali. I dati attuali non indicano che il trattamento con infliximab influenza il rischio di sviluppare displasia o tumore del colon.

Poiché non è stata stabilita la possibilità di un maggior rischio di sviluppare un tumore in pazienti in trattamento con infliximab con displasia di recente diagnosi, il rapporto rischio/beneficio del proseguimento della terapia nei singoli pazienti deve essere attentamente preso in considerazione dal medico.

Insufficienza cardiaca

Infliximab deve essere utilizzato con cautela in pazienti con insufficienza cardiaca lieve (classe I/II NYHA). I pazienti devono essere strettamente controllati e il trattamento con infliximab deve essere interrotto in pazienti che presentano nuovi sintomi od un peggioramento dei sintomi dell'insufficienza cardiaca (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Reazioni ematologiche

In pazienti in trattamento con medicinali anti-TNF, compreso infliximab, sono stati segnalati casi di pancitopenia, leucopenia, neutropenia e trombocitopenia. Tutti i pazienti devono essere informati di rivolgersi immediatamente al medico nel caso sviluppassero segni o sintomi compatibili per discrasie ematiche (ad es. febbre persistente, ecchimosi, sanguinamento e pallore). L'interruzione della terapia con infliximab deve essere presa in considerazione in pazienti con confermate alterazioni ematologiche significative.

Altri

Qualora si pianifichi un intervento chirurgico deve essere presa in considerazione la lunga emivita di eliminazione di infliximab. Un paziente che richieda un intervento chirurgico nel corso di trattamento con infliximab, deve essere strettamente monitorato per l'aumentato rischio di complicazioni infettive e non infettive e devono essere prese in considerazione appropriate misure (vedere paragrafo 4.8).

Il fallimento nella risposta al trattamento per la malattia di Crohn può indicare la presenza di stenosi fibrotiche rigide che possono richiedere un trattamento chirurgico. Non ci sono evidenze cliniche che suggeriscono che infliximab peggiora o causa stenosi fibrotiche.

Popolazioni speciali

Anziani

L'incidenza di infezioni gravi in pazienti di 65 anni e oltre trattati con infliximab è stata superiore rispetto a quella in pazienti al di sotto dei 65 anni di età. Alcune di queste hanno avuto esito fatale. Deve essere posta particolare attenzione al rischio di infezione quando vengono trattati gli anziani (vedere paragrafo 4.8).

Eccipienti con effetto noto

Contenuto di sodio e sorbitolo

Remsima contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio” e 45 mg di sorbitolo per 1 mL (in ogni dose da 120 mg).

Polisorbato 80

Questo medicinale contiene 0,5 mg di polisorbato 80 in ogni siringa preriempita/penna preriempita, pari a 0,5 mg/mL. I polisorbati possono causare reazioni allergiche. In caso di allergie note consultare un medico.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione

Non sono stati effettuati studi d’interazione.

Ci sono indicazioni che l'uso concomitante di metotrexato e altri immunomodulatori in pazienti affetti da artrite reumatoide, artrite psoriasica e malattia di Crohn riduca la formazione di anticorpi contro l'infliximab ed aumenti le concentrazioni plasmatiche di infliximab. Tuttavia i risultati non sono certi a causa dei limiti dei metodi utilizzati per il dosaggio di infliximab e degli anticorpi contro infliximab nel siero.

Non sembra che i corticosteroidi alterino la farmacocinetica di infliximab in modo clinicamente rilevante.

Non è raccomandata l’associazione di infliximab con altre terapie biologiche usate per trattare le stesse condizioni di infliximab, compresi anakinra e abatacept, (vedere paragrafo 4.4).

È raccomandato che i vaccini vivi non vengano somministrati contemporaneamente a infliximab. È inoltre raccomandato che i vaccini vivi non vengano somministrati ai lattanti dopo l'esposizione *in utero* a infliximab per 12 mesi dopo la nascita. Se i livelli sierici di infliximab non sono rilevabili nel lattante o la somministrazione di infliximab è stata limitata al primo trimestre di gravidanza, la somministrazione di un vaccino vivo può essere considerata più precocemente, se vi è un chiaro beneficio clinico per il singolo lattante (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione di un vaccino vivo a un lattante in allattamento mentre la madre sta ricevendo infliximab non è raccomandata a meno che i livelli sierici di infliximab del lattante siano non rilevabili (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Gli agenti terapeutici infettivi non devono essere somministrati contemporaneamente a infliximab (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono considerare l’uso di un adeguato metodo contraccettivo per prevenire la gravidanza e continuarne l'uso per almeno 6 mesi dopo l'ultima somministrazione di infliximab.

Gravidanza

Un numero moderato di dati raccolti in modo prospettico, su pazienti in gravidanza esposte a infliximab con esiti noti su nati vivi, delle quali circa 1.100 esposte durante il primo trimestre, non ha evidenziato un aumento del tasso di malformazione nel neonato.

Sulla base di uno studio osservazionale condotto in nord Europa, è stato osservato un aumentato rischio (OR, IC 95%; valore p) per la sezione C (1,50, 1,14-1,96; p = 0,0032), di nascita pretermine (1,48, 1,05-2,09; p = 0,024), di nati piccoli per età gestazionale (2,79, 1,54-5,04; p = 0,0007) e di basso peso alla nascita (2,03, 1,41-2,94; p = 0,0002) in donne esposte a infliximab durante la gravidanza (con o senza immunomodulatori/corticosteroidi, 270 gravidanze) rispetto alle donne esposte solamente a immunomodulatori e/o corticosteroidi (6.460 gravidanze). Il potenziale contributo dell'esposizione a infliximab e/o la severità della malattia di base in questi esiti non è chiara.

A causa dell'inibizione del $TNF_{\alpha,}$ infliximab somministrato durante la gravidanza può alterare le normali risposte immunitarie del neonato. In uno studio di tossicità sullo sviluppo effettuato sul topo, utilizzando un anticorpo analogo che inibisce selettivamente la funzionalità del TNF_{α} del topo, non è stata riscontrata né tossicità materna, né embriotossicità, né teratogenicità (vedere paragrafo 5.3).

L'esperienza clinica disponibile è limitata. Infliximab deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se chiaramente necessario.

Infliximab passa attraverso la placenta ed è stato rilevato nel siero dei lattanti fino a 12 mesi dopo la nascita. Dopo l'esposizione *in utero* a infliximab, i lattanti possono avere un rischio più elevato di infezione, compresa un'infezione disseminata grave che può avere un esito fatale. La somministrazione di vaccini vivi (ad es.il vaccino BCG) a lattanti esposti *in utero* a infliximab non è raccomandata per almeno 12 mesi dopo la nascita (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Se i livelli sierici di infliximab non sono rilevabili nel lattante o la somministrazione di infliximab è stata limitata al primo trimestre di gravidanza, la somministrazione di un vaccino vivo può essere considerata più precocemente, se vi è un chiaro beneficio clinico per il singolo lattante. Sono stati segnalati anche casi di agranulocitosi (vedere paragrafo 4.8).

Allattamento

Dati limitati provenienti dalla letteratura pubblicata indicano che sono stati rilevati bassi livelli di infliximab nel latte materno a concentrazioni fino al 5 % del livello del siero materno. Infliximab è stato rilevato anche nel siero del lattante dopo esposizione ad infliximab attraverso il latte materno. Mentre si prevede che l'esposizione sistemica in un lattante in allattamento sia bassa poichè infliximab è ampiamente degradato nel tratto gastrointestinale, la somministrazione di vaccini vivi a un lattante in allattamento mentre la madre sta ricevendo infliximab non è raccomandata a meno che i livelli sierici di infliximab del lattante siano non rilevabili. L'uso di infliximab può essere preso in considerazione durante l'allattamento.

Fertilità

Sono disponibili dati preclinici insufficienti per trarre conclusioni sugli effetti di infliximab sulla fertilità e sulla funzione riproduttiva generale (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Remsima può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. A seguito della somministrazione di infliximab si possono avere dei capogiri (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'infezione delle vie aeree superiori è stata la più comune reazione avversa (ADR) riportata negli studi clinici con infliximab, riscontrata nel 25,3% dei pazienti trattati con infliximab rispetto al 16,5% dei pazienti di controllo. Le più gravi ADR associate all'uso degli inibitori del TNF, riportate per infliximab, includono riattivazione del virus HBV, insufficienza cardiaca congestizia (CHF, *Congestive Heart Failure*), infezioni gravi (incluse sepsi, infezioni opportunistiche e TB), malattia da siero (reazioni di ipersensibilità ritardata), reazioni ematologiche, lupus eritematoso

sistemico/sindrome simil-lupus, malattie demielinizzanti, eventi epatobiliari, linfoma, HSTCL, leucemia, carcinoma a cellule di Merkel, melanoma, sarcoidosi/reazione di tipo sarcoide, ascesso intestinale o perianale (nella malattia di Crohn) e gravi reazioni all'infusione (vedere paragrafo 4.4).

Il profilo di sicurezza della formulazione per uso sottocutaneo di Remsima in pazienti con artrite reumatoide attiva (valutato in 168 e 175 pazienti per il gruppo con infliximab per via sottocutanea e il gruppo con infliximab per via endovenosa, rispettivamente), malattia di Crohn attiva (valutato in 297, 38 e 105 pazienti per il gruppo con infliximab per via sottocutanea, il gruppo con infliximab per via endovenosa e il gruppo placebo, rispettivamente) e colite ulcerosa attiva (valutato in 334, 40 e 140 pazienti per il gruppo con infliximab per via sottocutanea, il gruppo con infliximab per via endovenosa e il gruppo placebo, rispettivamente) era complessivamente simile al profilo di sicurezza della formulazione endovenosa.

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 1 sono elencate le ADR segnalate in corso di studi clinici, così come le reazioni avverse, alcune con esito fatale, riportate dopo la commercializzazione. Nell'ambito della Classificazione per Sistemi e Organi, le reazioni avverse sono elencate in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1
Reazioni avverse ad infliximab nel corso di studi clinici e dopo la commercializzazione

Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Infezione virale (es. influenza, infezione da herpes virus, COVID-19*).
Comune:	Infezioni batteriche (es. sepsi, cellulite, ascesso).
Non comune:	Tubercolosi, infezioni fungine (es. candidiasi, onicomicosi).
Raro:	Meningite, infezioni opportunistiche (quali infezioni fungine invasive [pneumocistosi, istoplasmosi, aspergillosi, coccidioidomicosi, criptococcosi, blastomicosi] infezioni batteriche [micobatterica atipica, listeriosi, salmonellosi], e infezioni virali [citomegalovirus]), infezioni parassitarie, riattivazione di epatite B.
Non nota:	Infezione breakthrough dopo vaccinazione (dopo l'esposizione *in utero* a infliximab)**.
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Raro:	Linfoma, linfoma non-Hodgkin, malattia di Hodgkin, leucemia, melanoma, tumore della cervice uterina.
Non nota:	Linfoma epatosplenico a cellule T- (essenzialmente pazienti adolescenti e giovani adulti maschi con malattia di Crohn e colite ulcerosa), carcinoma a cellule di Merkel, sarcoma di Kaposi.
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune:	Neutropenia, leucopenia, anemia, linfoadenopatia.
Non comune:	Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosi.
Raro:	Agranulocitosi (compresi i lattanti esposti *in utero* a infliximab), porpora trombotica trombocitopenica, pancitopenia, anemia emolitica, porpora trombocitopenica idiopatica.
Disturbi del sistema immunitario	
Comune:	Sintomi delle vie respiratorie su base allergica.
Non comune:	Reazione anafilattica, sindrome simil-lupus, malattia da siero o

Raro:	Shock anafilattico, vasculite, reazione simil- sarcoide.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non comune:	Dislipidemia.
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Depressione, insonnia.
Non comune:	Amnesia, ansia, confusione, sonnolenza, nervosismo.
Raro:	Apatia.
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Cefalea.
Comune:	Vertigine, capogiro, ipoestesia, parestesia.
Non comune:	Crisi epilettica, neuropatia.
Raro:	Mielite trasversa, malattie demielinizzanti del sistema nervoso centrale (malattia simil-sclerosi multipla e neurite ottica), malattie demielinizzanti periferiche (come la sindrome di Guillain-Barré, le polineuropatie infiammatorie demielinizzanti croniche e le neuropatie motorie multifocali).
Non nota:	Accidenti cerebrovascolari in stretta associazione temporale con l'infusione.
Patologie dell'occhio	
Comune:	Congiuntivite.
Non comune:	Cheratite, edema periorbitale, orzaiolo.
Raro:	Endoftalmite.
Non nota:	Perdita transitoria della vista che si manifesta durante o entro 2 ore dall'infusione.
Patologie cardiache	
Comune:	Tachicardia, palpitazioni.
Non comune:	Insufficienza cardiaca (nuova insorgenza o peggioramento), aritmia, sincope, bradicardia.
Raro:	Cianosi, versamento pericardico.
Non nota:	Ischemia miocardica/infarto miocardico
Patologie vascolari	
Comune:	Ipotensione, ipertensione, ecchimosi, vampate di calore, rossore.
Non comune:	Ischemia periferica, tromboflebite, ematoma.
Raro:	Insufficienza circolatoria, petecchie, vasospasmo.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune:	Infezione delle alte vie respiratorie, sinusite.
Comune:	Infezione delle basse vie respiratorie (es. bronchite, polmonite), dispnea, epistassi.
Non comune:	Edema polmonare, broncospasmo, pleurite, versamento pleurico.
Raro:	Malattie polmonari interstiziali (incluse malattie rapidamente progressive, fibrosi polmonare e polmonite).
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Dolore addominale, nausea.
Comune:	Emorragia gastrointestinale, diarrea, dispepsia, reflusso gastroesofageo, stipsi.
Non comune:	Perforazione intestinale, stenosi intestinale, diverticolite, pancreatite, cheilite.
Patologie epatobiliari	
Comune:	Alterazioni della funzionalità epatica, aumento delle transaminasi
Non comune:	Epatite, danno epatocellulare, colecistite.
Raro:	Epatite autoimmune, itterizia.

Non nota:	Insufficienza epatica.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	Nuova insorgenza o aggravamento di psoriasi, inclusa la forma pustolosa (essenzialmente palmo-plantare), orticaria, eruzione cutanea, prurito, iperidrosi, cute secca, dermatite micotica, eczema, alopecia.
Non comune:	Eruzione bollosa, seborrea, rosacea, papilloma cutaneo, ipercheratosi, anomala pigmentazione della cute.
Raro:	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, foruncolosi, dermatosi bollosa da IgA lineari (LABD), pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), reazioni lichenoidi
Non nota:	Peggioramento dei sintomi di dermatomiosite.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune:	Artralgia, mialgia, dolore dorsale.
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Infezione delle vie urinarie.
Non comune:	Pielonefrite.
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune:	Vaginite.
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Reazioni correlate all'infusione, dolore.
Comune:	Dolore toracico, stanchezza, febbre, reazioni al sito di iniezione, brividi, edema.
Non comune:	Guarigione compromessa.
Raro:	Lesione granulomatosa.
Esami diagnostici	
Non comune:	Autoanticorpo positivo, peso aumentato[1].
Raro:	Alterazioni del fattore del complemento.
TraumatismiLesioni Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	
Non nota:	Complicazioni post-procedura (incluse complicazioni infettive e non infettive)

* COVID-19 è stato osservato con Remsima somministrato per via sottocutanea

** compresa la tubercolosi bovina (infezione disseminata da BCG), vedere paragrafo 4.4

[1] Al mese 12 del periodo di controllo per gli studi clinici sugli adulti in tutte le indicazioni, l'aumento di peso mediano è stato di 3,50 kg per i soggetti trattati con infliximab vs. 3,00 kg per i soggetti trattati con placebo. L'aumento di peso mediano per le indicazioni relative alle malattie infiammatorie intestinali è stato di 4,14 kg per i soggetti trattati con infliximab vs. 3,00 kg per i soggetti trattati con placebo e l'aumento di peso mediano per le indicazioni reumatologiche è stato di 3,40 kg per i soggetti trattati con infliximab vs. 3,00 kg per i soggetti trattati con placebo.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazione sistemica all'iniezione e reazione localizzata al sito d'iniezione in pazienti adulti cui è stato somministrato Remsima formulazione per uso sottocutaneo

Il profilo di sicurezza di Remsima formulazione per uso sottocutaneo in associazione con metotrexato è stato valutato in uno studio a gruppi paralleli di fase I/III in pazienti con artrite reumatoide attiva. La popolazione di sicurezza consisteva di 168 pazienti nel gruppo con Remsima per via sottocutanea e 175 pazienti nel gruppo con Remsima per via endovenosa. Per i dettagli dello studio, vedere paragrafo 5.1.

Il tasso di incidenza di reazioni sistemiche all'iniezione (ad es., eruzione cutanea, prurito, rossore ed edema) è stato di 1,2 pazienti per 100 paziente-anni nel gruppo con Remsima per via sottocutanea (dalla Settimana 6) e di 2,1 pazienti per 100 paziente-anni nel gruppo con Remsima per via endovenosa che è passato alla somministrazione sottocutanea di Remsima (dalla Settimana 30). Tutte le reazioni sistemiche all'iniezione sono state da lievi a moderate.

Il tasso di incidenza di reazioni localizzate al sito d'iniezione (ad es., eritema, dolore, prurito e gonfiore nel sito di iniezione) è stato di 17,6 pazienti per 100 paziente-anni nel gruppo con Remsima per via sottocutanea (dalla Settimana 6) e di 21,4 pazienti per 100 paziente-anni in coloro che sono passati alla somministrazione sottocutanea di Remsima (dalla Settimana 30). La maggior parte di queste reazioni sono state da lievi a moderate e si è risolta spontaneamente senza alcun trattamento entro un giorno.

Nell'analisi integrata che ha incluso uno studio di Fase I condotto su pazienti con malattia di Crohn attiva e colite ulcerosa attiva, uno studio di Fase III condotto in pazienti con malattia di Crohn attiva e uno studio di Fase III condotto in pazienti con colite ulcerosa attiva, la popolazione di sicurezza consisteva di 631 pazienti nel gruppo con Remsima per uso sottocutaneo (297 pazienti con malattia di Crohn attiva e 334 pazienti con colite ulcerosa attiva) e 245 pazienti nel gruppo placebo (105 pazienti con malattia di Crohn attiva e 140 pazienti con colite ulcerosa attiva). Per i dettagli dello studio, vedere paragrafo 5.1.

Il tasso di incidenza delle reazioni sistemiche all'iniezione (ad es., nausea e vertigini) è stato di 3,56 pazienti per 100 paziente-anno nel gruppo con Remsima per uso sottocutaneo.

Il tasso di incidenza delle reazioni localizzate al sito di iniezione (ad es., eritema, dolore, prurito e lividi nel sito di iniezione) è stato di 8,68 pazienti per 100 paziente-anni nel gruppo con Remsima per uso sottocutaneo. La maggioranza di queste reazioni è stata da lieve a moderata e la maggior parte si è risolta spontaneamente senza alcun trattamento entro pochi giorni.

Nel periodo successivo alla commercializzazione, sono stati associati alla somministrazione endovenosa di infliximab, dei casi di reazioni anafilattiche, come l'edema di laringe/faringe e severo broncospasmo e crisi epilettica (vedere paragrafo 4.4). Sono stati riportati casi di perdita transitoria della vista che si manifestano durante o entro 2 ore dall'infusione di infliximab. Sono stati riportati eventi (alcuni ad esito fatale) di ischemia miocardica/infarto miocardico e aritmia, alcuni in stretta associazione temporale con l'infusione di infliximab; sono stati riportati anche accidenti cerebrovascolari in stretta associazione temporale con l'infusione di infliximab.

Ipersensibilità ritardata

Negli studi clinici, le reazioni di ipersensibilità ritardata non sono state comuni e si sono verificate dopo intervalli di tempo senza somministrazione di infliximab inferiori ad 1 anno. Negli studi sulla psoriasi con infliximab per via endovenosa, si sono verificate precocemente reazioni di ipersensibilità ritardata in corso di trattamento. Segni e sintomi includevano mialgia e/o artralgia con febbre e/o eruzione cutanea, con alcuni pazienti che presentavano prurito, edema facciale, alla mano o alle labbra, disfagia, orticaria, mal di gola e cefalea.

Non sono disponibili dati sufficienti sull'incidenza di reazioni di ipersensibilità ritardata dopo intervalli di tempo senza somministrazione di infliximab superiori ad 1 anno, ma i dati, pur in numero limitato, derivanti dagli studi clinici suggeriscono un aumento del rischio di ipersensibilità ritardata all'aumento della durata degli intervalli di tempo senza somministrazione di infliximab (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio clinico della durata di 1 anno con infusioni ripetute di infliximab EV in pazienti con malattia di Crohn (studio ACCENT I), l'incidenza delle reazioni derivanti dallo sviluppo delle reazioni simili alla malattia da siero è stata del 2,4%.

Immunogenicità

Formulazione endovenosa

I pazienti che avevano sviluppato anticorpi verso infliximab manifestavano con maggiore probabilità reazioni derivanti dall'infusione (con una frequenza approssimativamente di 2-3 volte superiore).

L’uso concomitante di agenti immunosoppressori è sembrato ridurre la frequenza delle reazioni correlate all’infusione.
In studi clinici nei quali sono state somministrate dosi singole e multiple di infliximab comprese tra 1 e 20 mg/kg, sono stati riscontrati anticorpi verso infliximab nel 14% dei pazienti sottoposti ad una qualsiasi terapia immunosoppressiva, e nel 24% dei pazienti senza terapia immunosoppressiva. L’8% dei pazienti con artrite reumatoide trattati ripetutamente con il dosaggio raccomandato e con metotrexato hanno sviluppato anticorpi verso infliximab. In pazienti con artrite psoriasica trattati al dosaggio di 5 mg/kg con o senza metotrexato, si sono sviluppati anticorpi complessivamente nel 15% dei pazienti (nel 4% dei pazienti che ricevevano metotrexato e nel 26% di pazienti che non ricevevano metotrexato al basale). In pazienti con malattia di Crohn che hanno ricevuto il trattamento di mantenimento mediamente il 3,3% dei pazienti che ricevevano immunosoppressori e il 13,3% dei pazienti che non ricevevano immunosoppressori ha sviluppato anticorpi contro infliximab. L’incidenza di anticorpi era di 2-3 volte superiore per i pazienti trattati episodicamente. A causa di limiti metodologici, un test negativo non ha escluso la presenza di anticorpi verso infliximab. Alcuni pazienti che hanno sviluppato titoli elevati di anticorpi verso infliximab hanno presentato una efficacia ridotta. In pazienti affetti da psoriasi e trattati con infliximab in regime di mantenimento, in assenza di trattamento concomitante con immunomodulatori, circa il 28% ha sviluppato anticorpi verso infliximab (vedere paragrafo 4.4: “Reazione sistemica all’iniezione/reazione localizzata al sito d’iniezione/ipersensibilità”).

Poiché le analisi di immunogenicità sono specifiche per il saggio, il confronto dell’incidenza degli anticorpi anti-infliximab segnalato in questa sezione rispetto all’incidenza degli anticorpi in altri studi potrebbe essere fuorviante.

Formulazione per uso sottocutaneo

In pazienti con artrite reumatoide in trattamento di mantenimento, l’incidenza di anticorpi anti infliximab in seguito alla somministrazione sottocutanea di infliximab si è dimostrata non superiore a quella con infliximab per via endovenosa. In pazienti con malattia di Crohn e colite ulcerosa, è stata riscontrata una correlazione tra la perdita di risposta e gli anticorpi anti infliximab, mentre gli anticorpi anti infliximab non hanno mostrato un impatto significativo sul profilo della sicurezza.

In pazienti con malattia di Crohn e con colite ulcerosa in trattamento di mantenimento, l’incidenza di anticorpi anti-infliximab non è stata maggiore in pazienti che avevano ricevuto infliximab per via sottocutanea rispetto a coloro che avevano ricevuto infliximab per via endovenosa. Con in pazienti con malattia di Crohn e con colite ulcerosa, è stata osservata una correlazione tra la perdita di risposta e gli anticorpi anti-infliximab, mentre gli anticorpi anti-infliximab non hanno avuto un impatto significativo sul profilo di sicurezza.

<u>Infezioni</u>

In pazienti in trattamento con infliximab sono state osservate tubercolosi, infezioni batteriche, incluse sepsi e polmonite, infezioni micotiche invasive, virali e altre infezioni opportunistiche. Alcune di queste infezioni hanno avuto esito fatale. Le infezioni opportunistiche più frequentemente riportate con una percentuale di mortalità > 5% includono pneumocistosi, candidiasi, listeriosi e aspergillosi (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici, il 36% dei pazienti trattati con infliximab è stato trattato per infezioni, rispetto al 25% dei pazienti trattati con placebo.

In studi clinici sull’artrite reumatoide, l’incidenza di infezioni gravi inclusa la polmonite era maggiore in pazienti trattati con infliximab e metotrexato rispetto a quelli trattati con il solo metotrexato, specialmente a dosi di 6 mg/kg o superiori (vedere paragrafo 4.4).

Tra le segnalazioni spontanee riportate nel periodo successivo alla commercializzazione, le infezioni sono la reazione avversa grave più comune. Alcuni dei casi hanno avuto un esito fatale. Quasi il 50% dei decessi riportati è stato associato ad infezione. Sono stati riportati casi di tubercolosi, talvolta fatali,

inclusi casi di tubercolosi miliare e di tubercolosi a localizzazione extrapolmonare (vedere paragrafo 4.4).

Neoplasie maligne e malattie linfoproliferative

In studi clinici effettuati con infliximab in cui sono stati trattati 5.780 pazienti, rappresentanti 5.494 anni-paziente, sono stati rilevati 5 casi di linfomi e 26 casi di neoplasie diverse dal linfoma, rispetto a nessun caso di linfoma e 1 caso di neoplasia diversa da linfoma osservati nei 1.600 pazienti trattati con placebo rappresentanti 941 anni-paziente.

In studi clinici di sicurezza a lungo termine fino a 5 anni effettuati con infliximab, rappresentanti 6.234 anni-paziente (3.210 pazienti), sono stati riportati 5 casi di linfoma e 38 casi di neoplasie diverse dal linfoma.

Sono stati anche riportati casi di neoplasie maligne, incluso il linfoma, durante il periodo di commercializzazione (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio clinico esplorativo che ha coinvolto pazienti con COPD di grado da moderato a severo che erano o fumatori o ex fumatori, 157 pazienti adulti sono stati trattati con infliximab a dosi simili a quelle usate nella artrite reumatoide e nella malattia di Crohn. Nove di questi pazienti hanno sviluppato neoplasie maligne, incluso 1 linfoma. La durata mediana di un *follow-up* è stata di 0,8 anni (incidenza 5,7% [95% IC 2,65%-10,6%]. È stato riportato un caso di neoplasia maligna tra i 77 pazienti del gruppo di controllo (durata mediana di *follow-up* 0,8 anni; incidenza 1,3% [95% IC 0,03%-7,0%]). La maggioranza di tali neoplasie maligne riguardava il polmone o la testa e il collo.

Uno studio di coorte retrospettivo basato sulla popolazione ha riscontrato un aumento dell'incidenza di tumore della cervice uterina nelle donne con artrite reumatoide trattate con infliximab rispetto alle pazienti mai trattate con terapie biologiche o alla popolazione generale, comprese quelle di oltre 60 anni di età (vedere paragrafo 4.4).

In aggiunta, successivamente alla commercializzazione sono stati segnalati casi di linfoma epatosplenico a cellule T in pazienti trattati con infliximab, la grande maggioranza dei casi si sono verificati in pazienti affetti da malattia di Crohn e colite ulcerosa, la maggior parte dei pazienti erano adolescenti o giovani adulti di sesso maschile (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza cardiaca

In uno studio di fase II avente lo scopo di valutare infliximab nella CHF è stata evidenziata una più elevata incidenza di mortalità dovuta al peggioramento dell′insufficienza cardiaca in pazienti trattati con infliximab in particolare in quelli trattati con la dose più elevata di 10 mg/kg (cioè il doppio della dose massima approvata). In questo studio, 150 pazienti con CHF di classe III e IV NYHA (frazione di eiezione ventricolare sinistra ≤ 35%), sono stati trattati con 3 infusioni di infliximab 5 mg/kg, 10 mg/kg, o placebo in un periodo di 6 settimane. A 38 settimane, 9 dei 101 pazienti trattati con infliximab (2 a 5 mg/kg e 7 a 10 mg/kg), sono deceduti mentre si è verificato un caso di decesso tra i 49 pazienti trattati con placebo.

Durante il periodo di commercializzazione sono stati riportati, in pazienti trattati con infliximab, casi di peggioramento dell'insufficienza cardiaca, con e senza fattori scatenanti identificabili. Durante il periodo di commercializzazione sono stati inoltre riportati casi di insufficienza cardiaca di nuova insorgenza, inclusa insufficienza cardiaca in pazienti senza pre-esistenti malattie cardiovascolari note. Alcuni di questi pazienti erano di età inferiore ai 50 anni.

Eventi epatobiliari

Negli studi clinici si sono osservati aumenti lievi o moderati di ALT e AST in pazienti in trattamento

con infliximab senza evoluzione verso un danno epatico severo. Sono stati osservati aumenti di ALT ≥ 5 x Limiti Superiori alla Norma (ULN) (vedere tabella 2). Sono stati osservati aumenti di aminotransferasi (più comuni di ALT che di AST) in una maggior proporzione di pazienti in trattamento con infliximab che nei gruppi di controllo, sia quando infliximab veniva somministrato in monoterapia sia quando veniva somministrato in associazione con altri medicinali immunosoppressivi. La gran parte delle anomalie relative alle aminotransferasi erano transitorie; comunque in un numero ridotto di pazienti si sono verificati aumenti prolungati. In generale i pazienti che hanno sviluppato aumenti di ALT e AST erano asintomatici e le anomalie diminuivano o si risolvevano o proseguendo o interrompendo il trattamento con infliximab o cambiando la terapia concomitante. Durante il periodo di sorveglianza post commercializzazione sono stati segnalati casi di itterizia ed epatite, alcuni con caratteristiche di epatite autoimmune, in pazienti in trattamento con infliximab (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 2
Numero di pazienti con aumentata attività di ALT negli studi clinici con infliximab per via endovenosa

Indicazione	Numero di pazienti[3]		Follow-up medio (settimane)[4]		≥ 3 x ULN		≥ 5 x ULN	
	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab
Artrite reumatoide[1]	375	1087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Malattia di Crohn[2]	324	1034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Colite ulcerosa	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Spondilite anchilosante	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Artrite psoriasica	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Psoriasi a placche	281	1175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

1 I pazienti nel gruppo placebo hanno ricevuto metotrexato mentre i pazienti nel gruppo infliximab hanno ricevuto sia infliximab che metotrexato.
2 I pazienti del gruppo placebo nei 2 studi di Fase III sulla malattia di Crohn, ACCENT I e ACCENT II, hanno ricevuto una dose iniziale di 5 mg/kg di infliximab all'inizio dello studio e placebo nella fase di mantenimento. I pazienti che sono stati randomizzati nel gruppo di mantenimento con placebo e successivamente passati a infliximab, sono stati inclusi nel gruppo di infliximab nell'analisi delle ALT. Nello studio di Fase IIIb sulla malattia di Crohn, SONIC, i pazienti nel braccio placebo hanno ricevuto AZA 2,5 mg/kg/die come controllo attivo, in aggiunta alle infusioni di infliximab placebo.
3 Numero di pazienti valutati per ALT.
4 Il follow-up medio è basato sui pazienti trattati.

Anticorpi antinucleari (ANA)/anticorpi anti-DNA a doppia elica (dsDNA)

Circa metà dei pazienti trattati in studi clinici con infliximab che erano ANA negativi al basale sono diventati ANA positivi durante lo studio, rispetto a circa un quinto dei pazienti trattati con placebo. Anticorpi anti-dsDNA sono stati recentemente rilevati in circa il 17% dei pazienti trattati con infliximab rispetto allo 0% dei pazienti trattati con placebo. Nell'ultima valutazione, il 57% dei pazienti trattati con infliximab è rimasto positivo agli anticorpi anti-dsDNA. Comunque, segnalazioni di sindromi lupus e lupus simili restano non frequenti (vedere paragrafo 4.4).

Altre popolazioni speciali

Anziani

Negli studi clinici sull'artrite reumatoide, l'incidenza delle infezioni gravi era maggiore in pazienti

trattati con infliximab più metotrexato di 65 anni e oltre (11,3%) rispetto a quella in pazienti al di sotto dei 65 anni di età (4,6%). In pazienti trattati con solo metotrexato, l'incidenza delle infezioni gravi era del 5,2% in pazienti di 65 anni ed oltre in confronto al 2,7% in pazienti al di sotto dei 65 anni (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sono state somministrate dosi singole per via endovenosa fino ad un massimo di 20 mg/kg senza effetti tossici e dosi ripetute di Remsima formulazione per uso sottocutaneo fino a 240 mg senza effetti tossici. Non esiste alcun trattamento specifico per il sovradosaggio di Remsima. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere trattato in modo sintomatico e si devono avviare misure di supporto se necessario.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa), codice ATC: L04AB02

Remsima è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: https://www.ema.europa.eu.

Meccanismo d'azione

Infliximab è un anticorpo chimerico, umano-murino, monoclonale, che si lega con alta affinità sia alla forma solubile che a quella trans-membrana del TNF_{α}, ma non alla linfotossina α (TNF_{β}).

Effetti farmacodinamici

Infliximab inibisce *in vitro* l'attività del TNF_{α} in un ampio intervallo di dosaggi biologici. Infliximab preveniva la malattia nei topi transgenici che sviluppano poliartrite come conseguenza della espressione essenziale del TNF_{α} umano, e quando somministrato dopo l'insorgenza della malattia consentiva la regressione delle erosioni articolari. *In vivo,* infliximab forma rapidamente complessi stabili con il TNF_{α} umano, processo che porta alla perdita di attività biologica del TNF_{α}.

Sono state rilevate alte concentrazioni di TNF_{α} nelle articolazioni dei pazienti con artrite reumatoide e correlate all'elevata attività della malattia. Il trattamento con infliximab ha determinato nell'artrite reumatoide la riduzione dell'infiltrazione delle cellule infiammatorie nelle aree infiammate delle articolazioni e dell'espressione delle molecole mediatrici della adesione cellulare, della chemoattrazione e della degradazione tissutale. Dopo il trattamento con infliximab i pazienti hanno presentato ridotti livelli di interleuchina 6 sierica (IL-6) e di proteina C-reattiva (PCR) e innalzati livelli di emoglobina in pazienti con artrite reumatoide con ridotti livelli di emoglobina rispetto ai valori precedenti al trattamento. Inoltre i linfociti del sangue periferico non hanno evidenziato un calo significativo del numero e della risposta proliferativa al test *in vitro* di stimolazione mitogena rispetto alle cellule dei pazienti non trattati. In pazienti con psoriasi, il trattamento con infliximab ha determinato una diminuzione dell'infiammazione epidermica e la normalizzazione della differenziazione dei cheratinociti nelle placche psoriasiche. Nell'artrite psoriasica un trattamento a breve termine con infliximab ha ridotto il numero di cellule T e dei vasi sanguigni nella sinovia e nella

cute psoriasica.

Una valutazione istologica delle biopsie del colon, eseguite prima e 4 settimane dopo la somministrazione di infliximab, ha evidenziato una sostanziale riduzione del TNF_{α} rilevabile. Il trattamento con infliximab dei pazienti con malattia di Crohn era anche associato ad una sostanziale riduzione della concentrazione sierica della PCR, *marker* infiammatorio comunemente elevato. La conta totale dei leucociti periferici era influenzata in misura minima in pazienti trattati con infliximab, nonostante le alterazioni di linfociti, monociti e neutrofili riflettessero variazioni rispetto ai valori normali. Le cellule mononucleate (PBMC) del sangue periferico dei pazienti trattati con infliximab hanno mostrato una capacità di risposta proliferativa inalterata agli stimoli, rispetto ai pazienti non trattati; ed inoltre, in seguito al trattamento con infliximab, non si sono osservati cambiamenti sostanziali nella produzione di citochine da parte delle cellule PBMC stimolate. L'analisi delle cellule mononucleate della lamina propria ottenute in seguito a biopsia della mucosa intestinale ha messo in evidenza che il trattamento con infliximab ha provocato una riduzione del numero di cellule in grado di esprimere il TNF_{α} e l'interferone γ. Ulteriori studi istologici hanno fornito evidenza del fatto che il trattamento con infliximab riduce l'infiltrazione di cellule dell'infiammazione nelle aree dell'intestino coinvolte e la presenza in queste sedi di *marker* dell'infiammazione. Studi endoscopici sulla mucosa intestinale hanno evidenziato una guarigione della mucosa in pazienti trattati con infliximab.

Efficacia e sicurezza clinica

Artrite reumatoide nell'adulto

Formulazione endovenosa

L'efficacia di infliximab formulazione endovenosa è stata valutata in due studi clinici pilota multicentrici, randomizzati, in doppio cieco: ATTRACT e ASPIRE. In entrambi gli studi, era consentito l′uso concomitante di dosi stabili di acido folico, corticosteroidi orali (≤ 10 mg/die) e/o di medicinali antiinfiammatori non steroidei (FANS).

Gli endpoint primari erano la riduzione di segni e sintomi come definita dai criteri ACR (ACR20 per ATTRACT, indicatore ACR-N per ASPIRE), la prevenzione del danno strutturale articolare e il miglioramento della funzione fisica. Una riduzione dei segni e dei sintomi è stata definita come un miglioramento pari ad almeno il 20% (ACR20) del numero di articolazioni dolenti e tumefatte e in 3 dei seguenti 5 criteri: (1) valutazione globale del medico, (2) valutazione globale del paziente, (3) valutazione della funzionalità/disabilità, (4) scala analogica visiva del dolore, (5) velocità di eritrosedimentazione o della proteina C-reattiva. ACR-N utilizza gli stessi criteri di ACR20, calcolati considerando la percentuale più bassa di miglioramento nel conteggio delle articolazioni tumefatte, delle articolazioni dolenti e la mediana delle rimanenti 5 componenti della risposta dell'ACR. Il danno strutturale articolare (erosione e riduzione della rima articolare) in entrambi le mani ed i piedi, è stato misurato valutando la modifica rispetto al basale del punteggio totale di Sharp-modificato da van der Heijde (0-440). Il questionario di valutazione della salute (HAQ; scala da 0 a 3), è stato utilizzato per valutare la modificazione media nel tempo, rispetto al basale, della funzione fisica.

Lo studio ATTRACT ha valutato le risposte a 30, 54 e 102 settimane, in uno studio controllato con placebo in 428 pazienti con artrite reumatoide attiva nonostante il trattamento con metotrexato. Circa il 50% dei pazienti era nella classe funzionale III. I pazienti erano trattati con placebo, 3 mg/kg o 10 mg/kg di infliximab alle settimane 0, 2 e 6 e in seguito ogni 4 o 8 settimane. Tutti i pazienti assumevano una dose stabile di metotrexato (mediana di 15 mg/settimana) per i 6 mesi precedenti l'arruolamento e rimanevano con dosi stabili durante lo studio.

I risultati alla settimana 54 (ACR20, il punteggio totale di Sharp-modificato da van der Heijde e HAQ), sono riportati nella tabella 3. Una maggiore incidenza di risposta clinica (ACR50 e ACR70), è stata osservata in tutti i gruppi trattati con infliximab alle settimane 30 e 54 rispetto al metotrexato in monoterapia.

Una riduzione del tasso di progressione del danno strutturale articolare (erosione e riduzione della

rima articolare), è stato osservato in tutti i gruppi trattati con infliximab a 54 settimane (Tabella 3).

Gli effetti osservati alla settimana 54 sono stati mantenuti fino alla settimana 102 di trattamento. A causa del numero di interruzioni del trattamento, non è stato possibile definire l'entità della differenza di effetto tra i gruppi trattati con infliximab e metotrexato in monoterapia.

Tabella 3
Effetti su ACR20, danno strutturale articolare e funzione fisica alla settimana 54, ATTRACT

		infliximab[b]				
	Controllo[a]	3 mg/kg q 8 sett.	3 mg/kg q 4 sett.	10 mg/kg q 8 sett.	10 mg/kg q 4 sett.	Tutti i gruppi infliximab[b]
Pazienti con risposta ACR20/pazienti valutati (%)[c]	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Punteggio totale[d] (Sharp-modificato da van der Heijde)						
Differenza rispetto al basale (Media ± DS[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
Mediana (Intervallo interquartile)	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)
Pazienti senza deterioramento/pazienti valutati (%)[c]	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
Modifica nel tempo dell'HAQ rispetto al basale[e] (pazienti valutati)	87	86	85	87	81	339
Media ± DS[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 controllo = Tutti i pazienti avevano AR attiva nonostante un trattamento con dosi stabili di metotrexato nei 6 mesi precedenti l'arruolamento e dovevano rimanere a dosi stabili durante lo studio. L'uso concomitante di dosi stabili di corticosteroidi orali (≤ 10 mg/die) e/o di un medicinale antiinfiammatorio non steroideo (FANS), era permesso; era somministrato un supplemento di folati.
b tutte le dosi di infliximab erano somministrate in in associazione a metotrexato e folati e in alcuni casi con corticosteroidi e/o medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS)
c $p < 0,001$, per ciascun gruppo di trattamento con infliximab rispetto al gruppo di controllo
d valori più elevati indicano un danno articolare maggiore.
e HAQ = Questionario di valutazione della salute; valori più elevati indicano una disabilità minore.

Lo studio ASPIRE ha valutato le risposte alla settimana 54 in 1004 pazienti mai trattati in precedenza con metotrexato con artrite reumatoide attiva (conteggio mediano delle articolazioni tumefatte e dolenti: 19 e 31, rispettivamente) di recente insorgenza (durata della malattia ≤ 3 anni, mediana di 0,6 anni). Tutti i pazienti ricevevano metotrexato (ottimizzato a 20 mg/settimana entro la settimana 8) in associazione a placebo o infliximab 3 mg/kg o 6 mg/kg alle settimane 0, 2 e 6 ed in seguito ogni 8 settimane. I risultati alla settimana 54 sono illustrati in Tabella 4.

Dopo 54 settimane di trattamento, entrambe le dosi di infliximab + metotrexato davano un miglioramento statisticamente significativo dei segni e dei sintomi superiore rispetto al solo metotrexato, così come misurato dalla proporzione dei pazienti che raggiungeva le risposte ACR20, 50 e 70.

In ASPIRE, più del 90% dei pazienti avevano almeno due radiografie valutabili. La riduzione del tasso di progressione del danno strutturale era osservata alle settimane 30 e 54 nei gruppi trattati con infliximab + metotrexato rispetto al solo metotrexato.

Tabella 4
Effetti su ACRn, danno strutturale articolare e funzione fisica alla settimana 54, ASPIRE

		Infliximab + MTX		
	Placebo + MTX	3 mg/kg	6 mg/kg	Associazione
Soggetti randomizzati	282	359	363	722
Percentuale di miglioramento ACR				
Media ± DS[a]	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Variazione dal basale nel punteggio totale di Sharp-modificato da van der Heijde [b]				
Media ± DS[a]	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Mediana	0,43	0,00	0,00	0,00
Miglioramento dal basale in HAQ mediato sul periodo dalla settimana 30 alla settimana 54[c]				
Media ± DS[d]	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

a $p < 0,001$, per ciascun gruppo in trattamento con infliximab vs. controllo.
b valori più elevati indicano un maggior danno articolare.
c questionario di valutazione della salute; valori più elevati indicano una disabilità minore.
d $p = 0,030$ e $< 0,001$ per i gruppi di trattamento da 3 mg/kg e 6 mg/kg, rispettivamente vs. placebo + MTX.

I dati a supporto della calibrazione del dosaggio nell'artrite reumatoide provengono dagli studi ATTRACT, ASPIRE e START. START è stato uno studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, a 3 bracci, a gruppi paralleli, sulla sicurezza. In uno dei bracci dello studio (gruppo 2, n=329), ai pazienti con una risposta non adeguata, era permessa una calibrazione del dosaggio, con incrementi di 1,5 mg/kg, da 3 a 9 mg/kg. La maggioranza (67%) di questi pazienti non richiedeva una calibrazione del dosaggio. Dei pazienti che la richiedevano, l'80% raggiungeva la risposta clinica e la maggioranza (64%) di questi richiedeva solo un incremento di 1,5 mg/kg.

Formulazione per uso sottocutaneo

L'efficacia di infliximab per via sottocutanea in pazienti con artrite reumatoide è stata valutata in uno studio cardine randomizzato, a gruppi paralleli, di fase I/III costituito da due parti. La Parte 1 per stabilire la dose ottimale di infliximab per via sottocutanea e la Parte 2 per dimostrare la non-inferiorità in termini di efficacia di infliximab per via sottocutanea rispetto al trattamento con infliximab per via endovenosa in un contesto di doppio cieco.

Nella Parte 2 di questo studio, fra i 357 pazienti che erano stati arruolati a ricevere 2 dosi di Remsima 3 mg/kg per via endovenosa alle Settimane 0 e 2, 167 pazienti sono stati randomizzati a ricevere Remsima 120 mg per via sottocutanea alla Settimana 6 e ogni 2 settimane fino alla Settimana 54, mentre 176 pazienti sono stati randomizzati a ricevere Remsima 3 mg/kg per via endovenosa alle Settimane 6, 14 e 22 per poi passare a Remsima 120 mg per via sottocutanea alla Settimana 30 e ogni 2 settimane fino alla Settimana 54. In in associazione, è stato somministrato metotrexato.

L'endpoint primario dello studio era la differenza fra trattamenti nella variazione del DAS28 (PCR) dal basale alla Settimana 22. La differenza stimata fra trattamenti era di 0,27 con il limite inferiore corrispondente dell'intervallo di confidenza (IC) bilaterale al 95% di 0,02 (IC 95%: 0,02, 0,52), che era maggiore rispetto al margine prespecificato di non-inferiorità di -0,6, indicativo della non-inferiorità di Remsima formulazione per uso sottocutaneo rispetto a Remsima formulazione endovenosa.

L'analisi degli altri endpoint di efficacia ha mostrato che il profilo di efficacia di Remsima formulazione per uso sottocutaneo rispetto a Remsima formulazione endovenosa in pazienti con AR era generalmente comparabile in termini di attività della malattia misurata mediante DAS28 (PCR e ESR) e risposta ACR fino alla Settimana 54. I punteggi medi per DAS28 (PCR) e DAS28 (ESR) si

sono gradualmente ridotti dal basale a ogni punto temporale fino alla Settimana 54 in ciascun braccio di trattamento (vedere Tabella 5 e Tabella 6, rispettivamente).

Tabella 5
Valori reali medi (DS) di DAS28 (PCR e ESR)

	DAS28 (PCR)		DAS28 (ESR)	
Visita	**Remsima EV 3 mg/kg[b] (N=174)**	**Remsima SC 120 mg (N=165)**	**Remsima EV 3 mg/kg[b] (N=174)**	**Remsima SC 120 mg (N=165)**
Basale	5,9 (0,8)	6,0 (0,8)	6,6 (0,8)	6,7 (0,8)
Settimana 6	4,1 (1,2)	4,0 (1,2)	4,8 (1,3)	4,6 (1,2)
Settimana 22	3,5 (1,2)[a]	3,3 (1,1)[a]	4,1 (1,3)	4,0 (1,1)
Settimana 54	2,9 (1,2)[b]	2,8 (1,1)	3,4 (1,3)[b]	3,4 (1,2)

a L'IC bilaterale al 95% per la differenza nella variazione media per DAS28 (PCR) dal basale alla Settimana 22 era ampiamente superiore al margine predefinito di non-inferiorità di -0,6
b Remsima EV è stato cambiato a Remsima SC alla Settimana 30

Tabella 6
Percentuali di pazienti che hanno raggiunto una risposta clinica in base ai criteri ACR

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

a Remsima EV è stato cambiato a Remsima SC alla Settimana 30

Non sono state condotte sperimentazioni cliniche con Remsima 120 mg somministrato per via sottocutanea senza dosi di carico mediante somministrazione endovenosa di infliximab in pazienti affetti da artrite reumatoide. Tuttavia, modelli e simulazioni di farmacocinetica e di farmacocinetica/farmacodinamica della popolazione hanno previsto un'esposizione a infliximab (AUC su 8 settimane) e un'efficacia (risposta di DAS28 e ACR20) paragonabili dalla settimana 6 in poi in pazienti affetti da artrite reumatoide trattati con Remsima 120 mg somministrato senza dosi di carico mediante somministrazione endovenosa di infliximab rispetto a Remsima 3 mg/kg somministrato per via endovenosa alle settimane 0, 2 e 6 e successivamente ogni 8 settimane.

<u>*Malattia di Crohn negli adulti*</u>

Formulazione endovenosa

Trattamento di induzione nella malattia di Crohn in fase attiva, di grado da moderato a severo
L'efficacia di una singola dose di infliximab formulazione endovenosa è stata valutata in 108 pazienti con malattia di Crohn in fase attiva, la cui entità andava da moderata a severa (Indice di attività della malattia di Crohn (CDAI) ≥ 220 ≤ 400) in uno studio di tipo "dose-risposta", randomizzato, effettuato in doppio cieco, e controllato con placebo. Dei 108 pazienti, 27 sono stati trattati con il dosaggio

raccomandato di infliximab (5 mg/kg). Tutti i pazienti avevano manifestato una risposta inadeguata alle precedenti terapie convenzionali. È stato permesso l′uso concomitante di dosi invariate di terapie convenzionali ed il 92% dei pazienti ha quindi continuato a ricevere tali terapie.

L′endpoint primario era il calcolo del numero di pazienti che manifestavano una risposta clinica, definita come diminuzione del CDAI di ≥ 70 punti rispetto ai valori basali, alla quarta settimana e senza aumento nell′uso di medicinali o di interventi chirurgici per la malattia di Crohn. I pazienti che hanno risposto alla quarta settimana sono stati seguiti fino alla dodicesima. Gli endpoint secondari comprendevano il numero di pazienti in remissione clinica alla quarta settimana (CDAI < 150) e la risposta clinica nel tempo.

Alla quarta settimana, dopo somministrazione di una dose singola, 22/27 (81%) pazienti trattati con infliximab alla dose di 5 mg/kg, hanno manifestato una risposta clinica rispetto a 4/25 (16%) pazienti trattati con placebo (p < 0,001). Sempre alla quarta settimana, 13/27 (48%) pazienti trattati con infliximab hanno manifestato una remissione clinica (CDAI < 150) rispetto a 1/25 (4%) pazienti trattati con placebo. Una risposta era stata osservata entro due settimane, con un massimo dopo quattro settimane. Nell'ultima osservazione, dopo 12 settimane, 13/27 (48%) pazienti a cui era stato somministrato infliximab rispondevano ancora alla terapia.

Trattamento di mantenimento nella malattia di Crohn in fase attiva, di grado da moderato a severo negli adulti
L'efficacia di infusioni ripetute con infliximab per via endovenosa è stata valutata in uno studio clinico della durata di 1 anno (ACCENT I). Un totale di 573 pazienti con malattia di Crohn attiva da moderata a severa (CDAI ≥ 220 ≤ 400) ha ricevuto una singola infusione di 5 mg/kg alla settimana 0. 178 dei 580 pazienti arruolati (30,7%) avevano una malattia di grado severo (punteggio CDAI > 300 e una terapia concomitante con corticosteroidi e/o immunosoppressori) corrispondente alla popolazione definita nelle indicazioni (vedere paragrafo 4.1). Alla settimana 2, tutti i pazienti sono stati valutati in base alla risposta clinica e randomizzati in uno dei 3 gruppi di trattamento; un gruppo di mantenimento con placebo, un gruppo di mantenimento con 5 mg/kg e un gruppo di mantenimento con 10 mg/kg. Quindi, tutti e 3 i gruppi hanno ricevuto infusioni ripetute alla settimana 2, 6 e successivamente ogni 8 settimane.

Dei 573 pazienti randomizzati, 335 (58%) hanno raggiunto la risposta clinica alla settimana 2. Questi pazienti sono stati classificati come responder alla settimana 2 e inclusi nell'analisi primaria (vedere Tabella 7). Tra i pazienti classificati come non-responder alla settimana 2, il 32% (26/81) nel gruppo di mantenimento con placebo e il 42% (68/163) nel gruppo di mantenimento con infliximab hanno raggiunto la risposta clinica alla settimana 6. Dopo di che, non c'è stata alcuna differenza tra i gruppi nel numero di pazienti che hanno risposto successivamente alla terapia.

Gli end-point co-primari erano la percentuale di pazienti in remissione clinica (CDAI< 150) alla settimana 30 e il tempo di perdita della risposta fino alla settimana 54. La diminuzione dei corticosteroidi è stata permessa dopo la settimana 6.

Tabella 7
Effetti sulla velocità di risposta e remissione, dati da ACCENT I (pazienti che hanno ottenuto risposta alla Settimana 2)

	ACCENT I (responder alla Settimana 2) % di pazienti		
	Gruppo di mantenimento con placebo (n=110)	Gruppo di mantenimento con infliximab 5 mg/kg (n=113) (valore p)	Gruppo di mantenimento con infliximab 10 mg/kg (n=112) (valore p)
Tempo medio di perdita della risposta fino alla settimana 54	19 settimane	38 settimane (0,002)	> 54 settimane (< 0,001)
Settimana 30			
Risposta Clinica[a]	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Remissione Clinica	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Remissione senza steroidi	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
Settimana 54			
Risposta Clinica[a]	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Remissione Clinica	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Remissione sostenuta senza steroidi[b]	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

a Riduzione del CDAI ≥ 25% e ≥ 70 punti.

b CDAI< 150 sia alla settimana 30 che 54 e senza ricevere corticosteroidi nei 3 mesi precedenti la settimana 54 tra i pazienti che stavano ricevendo corticosteroidi al basale.

All'inizio della settimana 14, i pazienti che avevano avuto risposta al trattamento, ma successivamente avevano perso il loro beneficio clinico, risultavano idonei a passare ad una dose di infliximab 5 mg/kg più elevata della dose con la quale erano stati originariamente randomizzati. L'ottantanove per cento (50/56) dei pazienti che hanno perso la risposta clinica durante la terapia di mantenimento con infliximab 5 mg/kg, dopo la settimana 14, hanno risposto al trattamento con infliximab 10 mg/kg.

Alla settimana 30 e 54, sono stati osservati miglioramenti nelle valutazioni di qualità di vita, una riduzione delle ospedalizzazioni correlate alla malattia e dell'uso dei corticosteroidi nei gruppi di mantenimento con infliximab, rispetto al gruppo di mantenimento con placebo.

Infliximab, con o senza AZA, è stato valutato in uno studio randomizzato, in doppio cieco, con un confronto attivo (SONIC), di 508 pazienti adulti con malattia di Crohn da moderata a severa (CDAI ≥ 220 ≤ 450), mai trattati precedentemente con biologici e immunosoppressori e con una durata mediana di malattia di 2,3 anni. Al basale, il 27,4% dei pazienti era in trattamento con corticosteroidi per via sistemica, il 14,2% dei pazienti con budesonide e il 54,3% dei pazienti con composti 5-ASA. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere AZA in monoterapia, infliximab in monoterapia o una terapia combinata infliximab più AZA. Infliximab veniva somministrato alla dose di 5 mg/kg alle settimane 0, 2, 6 e successivamente ogni 8 settimane. AZA veniva somministrato alla dose giornaliera di 2,5 mg/kg.

L'endpoint primario dello studio era la remissione clinica libera da corticosteroide alla Settimana 26,

definito come pazienti in remissione clinica (CDAI < 150) che, per almeno 3 settimane, non avevano assunto corticosteroidi sistemici orali (prednisone o equivalenti) o budesonide alla dose > 6 mg/die. Per i risultati vedere la Tabella 8. Le proporzioni di pazienti con guarigione mucosale alla Settimana 26 sono state significativamente maggiori nei gruppi dell'associazione infliximab più AZA (43,9%, p < 0,001) e della monoterapia con infliximab (30,1%, p=0,023) rispetto al gruppo di AZA in monoterapia (16,5%).

Tabella 8
Percentuale di pazienti che raggiungono la remissione clinica libera da corticosteroide alla Settimana 26, SONIC

	AZA Monoterapia	Infliximab Monoterapia	Infliximab + AZA Terapia Combinata
Settimana 26			
Tutti pazienti randomizzati	30,0% (51/170)	44,4% (75/169) (p=0,006)*	56,8% (96/169) (p<0,001)*

* I valori di p rappresentano ogni gruppo di trattamento con infliximab verso la monoterapia con AZA.

Andamenti simili nel raggiungimento della remissione clinica libera da corticosteroide sono stati osservati alla Settimana 50. Inoltre, è stato osservato un miglioramento della qualità di vita con infliximab, come rilevato dal questionario IBDQ.

Trattamento di induzione nella malattia di Crohn fistolizzante in fase attiva
L'efficacia è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, effettuato su 94 pazienti con malattia di Crohn, che presentavano fistole da almeno 3 mesi. Trentuno di questi pazienti sono stati trattati con 5 mg/kg di infliximab formulazione endovenosa. Circa il 93% dei pazienti era stato precedentemente sottoposto a terapia antibiotica o immunosoppressiva.

È stato consentito un uso concomitante e a dosi invariate di terapie convenzionali e l′83% dei pazienti ha continuato a ricevere almeno una di queste terapie. I pazienti ricevevano tre dosi di placebo o infliximab alle settimane 0, 2 e 6. Il follow-up dei pazienti era di 26 settimane. L′endpoint primario era il numero di pazienti che manifestavano una risposta clinica, definita come una riduzione ≥ 50%, rispetto ai valori basali, del numero di fistole spurganti, dopo lieve compressione, almeno in due controlli consecutivi (a distanza di 4 settimane), senza un aumento nell′uso di medicinali o degli interventi chirurgici per la malattia di Crohn.

Il 68% (21/31) dei pazienti a cui è stato somministrato infliximab alla dose di 5 mg/kg, ha manifestato una risposta clinica rispetto al 26% (8/31) dei pazienti trattati con placebo (p = 0,002). Il tempo medio di risposta nel gruppo trattato con infliximab era di 2 settimane. La durata media della risposta era di 12 settimane. Inoltre, nel 55% dei pazienti a cui era stato somministrato infliximab si è osservata la chiusura di tutte le fistole, rispetto al 13% dei pazienti trattati con placebo (p = 0,001).

Trattamento di mantenimento nella malattia di Crohn fistolizzante in fase attiva
L'efficacia di infusioni ripetute di infliximab in pazienti con malattia di Crohn fistolizzante è stata valutata in uno studio di 1 anno (ACCENT II). Un totale di 306 pazienti ha ricevuto 3 dosi di infliximab per via endovenosa 5 mg/kg alle settimane 0, 2 e 6. Al basale, 87% dei pazienti aveva fistole perianali, 14% aveva fistole addominali, 9% aveva fistole rettovaginali. Il punteggio CDAI mediano era 180. Alla settimana 14, 282 pazienti sono stati valutati in base alla risposta clinica e randomizzati per essere trattati con placebo o con 5 mg/kg di infliximab ogni 8 settimane fino alla settimana 46.

I pazienti che hanno avuto risposta alla settimana 14 (195/282) sono stati analizzati per l'endpoint primario, che era il tempo intercorrente tra la randomizzazione e la perdita di risposta (vedere tabella 9). La diminuzione dei corticosteroidi è stata permessa dopo la settimana 6.

Tabella 9
Effetti sulla velocità di risposta, dati dallo studio ACCENT II (pazienti che hanno ottenuto risposta alla settimana 14)

	ACCENT II (responder alla settimana 14)		
	Gruppo di mantenimento con placebo (n=99)	Gruppo di mantenimento con infliximab (5 mg/kg) (n=96)	Valore p
Tempo medio di perdita della risposta fino alla settimana 54	14 settimane	> 40 settimane	< 0,001
Settimana 54			
Riduzione del numero di fistole (%)[a]	23,5	46,2	0,001
Assenza di fistole (%)[b]	19,4	36,3	0,009

a Riduzione ≥ 50% rispetto al basale del numero di fistole drenanti per un periodo di ≥ 4 settimane.

b Assenza di fistole drenanti.

All'inizio della settimana 22, i pazienti che inizialmente avevano risposto al trattamento e che successivamente avevano perso la risposta, risultavano idonei a passare al ritrattamento attivo ogni 8 settimane ad una dose di infliximab 5 mg/kg più elevata della dose con la quale erano stati inizialmente randomizzati. Tra i pazienti nel gruppo di mantenimento con infliximab 5 mg/kg che sono passati al ritrattamento attivo perché avevano perso la risposta nella riduzione delle fistole dopo la settimana 22, il 57% (12/21) ha risposto al ritrattamento con infliximab 10 mg/kg ogni 8 settimane.

Non vi era una differenza significativa tra placebo e infliximab nella percentuale di pazienti con una chiusura prolungata di tutte le fistole fino alla settimana 54, nei sintomi come proctalgia, ascessi e infezioni del tratto urinario o per il numero di nuove fistole sviluppatesi durante il trattamento.

La terapia di mantenimento con infliximab ogni 8 settimane ha ridotto significativamente le ospedalizzazioni correlate alla malattia e gli interventi chirurgici, se confrontata con placebo. Inoltre, sono stati osservati una riduzione nell'uso dei corticosteroidi e un miglioramento nella qualità della vita.

Formulazione per uso sottocutaneo

L'efficacia di infliximab per uso sottocutaneo in pazienti con malattia di Crohn attiva e con colite ulcerosa attiva è stata valutata in uno studio di Fase I in aperto, randomizzato, a gruppi paralleli composto da due parti: la Parte 1 per determinare la dose ottimale di infliximab per via sottocutanea e la Parte 2, per dimostrare la non inferiorità in termini di PK del trattamento con infliximab per via sottocutanea rispetto a quello con infliximab per via endovenosa.

Nella Parte 1 di questo studio, 45 pazienti con malattia di Crohn attiva sono stati arruolati per ricevere 2 dosi di Remsima 5 mg/kg per via endovenosa alle Settimane 0 e 2 e, successivamente, 44 pazienti sono stati randomizzati in quattro coorti per ricevere Remsima 5 mg/kg per via endovenosa (n=13) alla Settimana 6 e ogni 8 settimane fino alla Settimana 54, Remsima 120 mg per via sottocutanea (n=11), Remsima 180 mg per via sottocutanea (n=12) o Remsima 240 mg per via sottocutanea (n=8) alla Settimana 6 e ogni 2 settimane fino alla Settimana 54.

Nella Parte 2 di questo studio, fra i 136 pazienti (57 pazienti con malattia di Crohn attiva e 79 pazienti con colite ulcerosa attiva) che erano stati arruolati a ricevere 2 dosi di Remsima 5 mg/kg per via endovenosa alle Settimane 0 e 2, 66 pazienti (28 pazienti con malattia di Crohn attiva e 38 pazienti con colite ulcerosa attiva) erano stati randomizzati a ricevere Remsima 120/240 mg per via sottocutanea alla Settimana 6 e ogni 2 settimane fino alla Settimana 54, mentre 65 pazienti (25 pazienti con malattia di Crohn attiva e 40 pazienti con colite ulcerosa attiva) erano stati randomizzati a

ricevere Remsima 5 mg/kg per via endovenosa alla Settimana 6, 14 e 22 per poi passare alla formulazione per via sottocutanea di Remsima 120/240 mg alla Settimana 30 e ogni 2 settimane fino alla Settimana 54. Il dosaggio di Remsima 120/240 mg nella formulazione per via sottocutanea è stato determinato in base al peso corporeo del paziente alla Settimana 6 per coloro che avevano ricevuto Remsima per via sottocutanea e alla Settimana 30 per coloro che erano passati alla formulazione per via sottocutanea di Remsima (Remsima per via sottocutanea 120 mg per i pazienti di peso <80 kg; 240 mg per i pazienti di peso ≥80 kg).

In pazienti con malattia di Crohn attiva, i risultati descrittivi di efficacia derivanti dalla formulazione per uso sottocutaneo di Remsima 120 mg sono stati generalmente comparabili alla formulazione per uso endovenoso di Remsima 5 mg/kg in termini di risposta clinica (risposta CDAI-70 definita come una diminuzione del CDAI di ≥70 punti e risposta CDAI-100 definita come ≥100 punti dal basale), remissione clinica (definita come un punteggio assoluto CDAI di <150 punti) e valutazioni endoscopiche (risposta endoscopica definita come una diminuzione ≥50% del Punteggio semplificato di attività endoscopica per la malattia di Crohn (SES-CD) dal valore basale e la remissione endoscopica definita come punteggio assoluto SES-CD ≤2 punti).

L'efficacia di infliximab per uso sottocutaneo in pazienti con malattia di Crohn attiva è stata valutata anche in uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto in 343 pazienti adulti con CD in fase attiva, di grado da moderato a severo (CDAI da 220 a 450 punti), con una risposta inadeguata alle terapie convenzionali (LIBERTY-CD). Era consentito il trattamento concomitante con dosi stabili di aminosalicilati, corticosteroidi, antibiotici e/o immunomodulatori. La dose di corticosteroidi è stata scalata dopo la settimana 10. I pazienti che sono stati classificati come responder CDAI-100 alla settimana 10 dopo tre infusioni endovenose di infliximab da 5 mg/kg alle settimane 0, 2 e 6 sono stati randomizzati a ricevere un'iniezione sottocutanea di infliximab 120 mg o placebo ogni 2 settimane successivamente, dalla settimana 10 alla settimana 54.

Gli endpoint co-primari erano la remissione clinica (basata sul CDAI) e la risposta endoscopica alla settimana 54. La remissione clinica è stata definita come un punteggio assoluto CDAI <150 punti mentre la risposta endoscopica è stata definita come una diminuzione del 50% del punteggio SES-CD dal valore basale.
Gli endpoint secondari chiave erano la risposta CDAI-100 e la remissione endoscopica alla settimana 54.

In LIBERTY-CD, i pazienti trattati con infliximab per uso sottocutaneo al dosaggio raccomandato (120 mg ogni 2 settimane) hanno raggiunto la remissione clinica (basata sul CDAI), la risposta endoscopica, la risposta CDAI-100 e la remissione endoscopica più spesso rispetto al placebo (Tabella 10).

Tabella 10
Remissione clinica, risposta endoscopica, risposta CDAI-100 e remissione endoscopica in LIBERTY-CD

Endpoint[a]	Infliximab sc 120 mg (N=231)	Placebo (N=112)	Differenza di trattamento e IC 95%
Remissione clinica (basata sul CDAI) alla settimana 54[b]	62,3%	32,1%	32,1% (20,9; 42,1)
Risposta endoscopica alla settimana 54[c]	51,1%	17,9%	34,6% (24,1; 43,5)
Risposta CDAI-100 alla settimana 54[d]	65,8%	38,4%	28,9% (17,7; 39,2)
Remissione endoscopica alla settimana 54[e]	34,6%	10,7%	24,9% (15,4; 32,8)

a I pazienti che hanno perso la risposta tra la settimana 22 e la settimana 54 nei bracci infliximab e placebo sono potuti passare a infliximab sc 240 mg. I pazienti che hanno effettuato il passaggio sono considerati non-responder.

b Definita come punteggio assoluto CDAI <150 punti.
c Definita come una diminuzione del 50% del punteggio SES-CD dal valore basale.
d Definita come una diminuzione del punteggio CDAI di 100 punti o più dal valore basale.
e Definita come un punteggio assoluto SES-CD ≤4 e una diminuzione di almeno 2 punti dal valore basale con nessun sottopunteggio >1.

In LIBERTY-CD, un aggiustamento della dose a 240 mg di infliximab per uso sottocutaneo è stato consentito a partire dalla settimana 22 per i pazienti che inizialmente hanno risposto ma che poi hanno perso la risposta sia nel gruppo infliximab 120 mg per uso sottocutaneo sia nel gruppo placebo. La perdita di risposta è stata definita come un aumento CDAI ≥100 punti dal punteggio CDAI della settimana 10 con un punteggio totale ≥220. Tra i pazienti che hanno risposto a infliximab per via endovenosa alla settimana 10, che soddisfacevano i criteri della perdita di risposta alla settimana 22 o successivamente e che hanno ricevuto un aumento della dose di infliximab sc a 240 mg, 21/34 (61,8%) hanno riguadagnato la risposta CDAI-100 alla settimana 54. 1/7 pazienti ha riguadagnato la risposta spontaneamente in ciascun gruppo (infliximab sc 120 mg e placebo), senza alcun aggiustamento della dose. Includendo la fase di estensione in aperto dello studio LIBERTY-CD, 73 pazienti in totale hanno ricevuto infliximab 240 mg come trattamento di mantenimento per almeno 44 settimane senza ulteriori esiti rilevanti sulla sicurezza rispetto alla dose di 120 mg.

In LIBERTY-CD è stato valutato l'impatto dell'impiego di immunosoppressori (azatioprina, 6-mercaptopurina e metotrexato) sull'efficacia. Non sono state osservate differenze significative tra i pazienti con e senza immunosoppressori negli endpoint di efficacia primari e secondari chiave.

Colite ulcerosa negli adulti

Formulazione endovenosa

La sicurezza e l'efficacia di infliximab per via endovenosa sono state valutate in due studi clinici (ACT 1 e ACT 2) randomizzati in doppio cieco controllati con placebo, condotti in pazienti adulti con colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo (punteggio Mayo da 6 a 12; subpunteggio endoscopico ≥ 2) con risposta inadeguata alle terapie convenzionali [corticosteroidi orali, aminosalicilati e/o immunomodulatori (6 MP, AZA)]. Era consentita la concomitante somministrazione di dosaggi fissi di aminosalicilati orali, corticosteroidi e/o medicinali immunomodulatori. In entrambi gli studi i pazienti venivano randomizzati per ricevere placebo o infliximab 5 mg/kg o infliximab 10 mg/kg alle settimane 0, 2, 6, 14 e 22 e in ACT 1 alle settimane 30, 38 e 46. La riduzione del corticosteroide era consentita dopo 8 settimane.

Tabella 11
Effetti sulla risposta clinica, sulla remissione clinica e sulla cicatrizzazione della mucosa alle Settimane 8 e 30.
Dati combinati da ACT 1 & 2

		Infliximab		
	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg	Associazione
Soggetti randomizzati	244	242	242	484
Percentuale di pazienti con risposta clinica e risposta clinica marcata				
Risposta clinica alla Settimana 8[a]	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Risposta clinica alla Settimana 30[a]	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Risposta marcata (Risposta clinica alle Settimane 8 e 30)[a]	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%

		Infliximab		
	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg	Associazione
Percentuale di pazienti in remissione clinica e remissione marcata				
Remissione clinica alla Settimana 8[a]	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Remissione clinica alla Settimana 30[a]	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Remissione marcata (in remissione sia alla Settimana 8 sia 30)[a]	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
Percentuale di pazienti con cicatrizzazione della mucosa				
Cicatrizzazione della mucosa alla Settimana 8[a]	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Cicatrizzazione della mucosa alla Settimana 30[a]	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

a $p < 0,001$, per ciascun gruppo in trattamento con infliximab verso placebo.

L'efficacia di infliximab alla settimana 54 è stata valutata nello studio ACT 1.
Alla settimana 54, il 44,9% dei pazienti nel gruppo trattato in associazione con infliximab presentavano una risposta clinica rispetto al 19,8% nel gruppo in trattamento con placebo ($p < 0,001$). La remissione clinica e la cicatrizzazione della mucosa si sono verificate in una proporzione maggiore di pazienti nel gruppo trattato in associazione con infliximab rispetto al gruppo in trattamento con placebo alla settimana 54 (34,6% verso 16,5%, $p < 0,001$ e 46,1% verso 18,2%, $p < 0,001$, rispettivamente). Le proporzioni di pazienti in risposta marcata e remissione marcata alla settimana 54 erano maggiori nel gruppo trattato in associazione con infliximab rispetto al gruppo in trattamento con placebo (37,9% verso 14,0%, $p < 0,001$; e 20,2% verso 6,6%, $p < 0,001$, rispettivamente).

Una proporzione maggiore di pazienti nel gruppo trattato in associazione con infliximab ha potuto interrompere il trattamento con corticosteroidi rimanendo in remissione clinica rispetto al gruppo in trattamento con placebo sia alla settimana 30 (22,3% verso 7,2%, $p < 0,001$, dati combinati da ACT 1 e ACT 2) che alla settimana 54 (21,0% verso 8,9%, $p = 0,022$, dati da ACT 1).

I dati combinati dagli studi ACT 1 e ACT 2 e dalle loro estensioni, analizzati dal basale fino alla settimana 54, hanno dimostrato una riduzione delle ospedalizzazioni correlate alla colite ulcerosa e degli interventi chirurgici a seguito del trattamento con infliximab. Il numero delle ospedalizzazioni correlate alla colite ulcerosa era significativamente inferiore nei gruppi di trattamento con infliximab 5 e 10 mg/kg rispetto al gruppo in trattamento con placebo (numero medio di ospedalizzazioni per 100 soggetti per anno: 21 e 19 verso 40 nel gruppo placebo; p=0,019 e p=0,007, rispettivamente). Anche il numero di interventi chirurgici correlati alla colite ulcerosa era inferiore nei gruppi di trattamento con infliximab 5 e 10 mg/kg rispetto al gruppo in trattamento con placebo (numero medio di interventi chirurgici per 100 soggetti per anno: 22 e 19 verso 34; p=0,145 e p=0,022, rispettivamente).

Il numero di soggetti sottoposti a colectomia in qualsiasi momento durante le 54 settimane successive alla prima infusione dell'agente in studio, è stato raccolto e combinato ai dati degli studi ACT 1 e ACT 2 e alle loro estensioni. Un numero di soggetti inferiore è stato sottoposto a colectomia nel gruppo in trattamento con infliximab 5 mg/kg (28/242 o 11,6% [N.S.]) e nel gruppo in trattamento con infliximab 10 mg/kg (18/242 o 7,4% [p=0,011]) rispetto al gruppo placebo (36/244; 14,8%).

La riduzione dell'incidenza delle colectomie è stata anche esaminata in un altro studio (C0168Y06) randomizzato, in doppio cieco in pazienti ospedalizzati (n=45) con colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo che non avevano risposto ai corticosteroidi per via endovenosa e che erano quindi a rischio elevato di colectomia. Si è riscontrato un numero significativamente inferiore di colectomie nei 3 mesi dall'infusione in pazienti che hanno ricevuto una singola dose di infliximab 5 mg/kg rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo (29,2% verso 66,7% rispettivamente, p=0,017).

Negli studi ACT 1 e ACT 2, infliximab ha migliorato la qualità della vita, dato confermato da un miglioramento statisticamente significativo sia nella misura di uno specifico parametro della malattia, IBDQ, che nel miglioramento delle 36 domande generiche che costituiscono l'SF-36.

Formulazione per uso sottocutaneo

L'efficacia di infliximab per uso sottocutaneo in pazienti con colite ulcerosa attiva è stata valutata nella Parte 2 di uno studio di Fase I in aperto, randomizzato, a gruppi paralleli. Per i dettagli dello studio, vedere la Sezione 5.1 sulla malattia di Crohn, formulazione per uso sottocutaneo.

In pazienti con colite ulcerosa attiva, i risultati descrittivi di efficacia derivanti dalla formulazione per uso sottocutaneo di Remsima 120 mg sono stati generalmente comparabili alla formulazione per uso endovenoso di Remsima 5 mg/kg in termini di risposta clinica (definita come una riduzione dal basale nel punteggio Mayo totale di almeno 3 punti e di almeno il 30% o una diminuzione rispetto al basale nel punteggio Mayo parziale di almeno 2 punti, con una concomitante diminuzione dal basale nel sottopunteggio per il sanguinamento rettale pari ad almeno 1 punto o un sottopunteggio assoluto per il sanguinamento rettale di 0 o 1), remissione clinica (definita come un punteggio Mayo totale ≤2 punti senza alcun singolo sottopunteggio che superi 1 punto o un punteggio Mayo parziale ≤1 punto) e guarigione mucosale (definita come sottopunteggio endoscopico assoluto pari a 0 o 1 secondo il Sistema di assegnazione del punteggio Mayo).

Spondilite anchilosante negli adulti

Formulazione endovenosa

L'efficacia e la sicurezza di infliximab formulazione endovenosa sono state studiate in due studi multicentrici in doppio cieco controllati con placebo, in pazienti con spondilite anchilosante in fase attiva (indice Bath dell′attività di malattia della spondilite anchilosante [BASDAI] con punteggio ≥ 4 e dolore spinale ≥ 4 su una scala da 1 a 10).

Nel primo studio (P01522), che comprendeva una fase in doppio cieco della durata di 3 mesi, 70 pazienti sono stati trattati o con infliximab 5 mg/kg o con placebo alle settimane 0, 2, 6 (35 pazienti per gruppo). A partire dalla settimana 12, i pazienti trattati fino a quel momento con placebo, hanno iniziato ad essere trattati con infliximab alla dose di 5 mg/kg ogni 6 settimane fino alla settimana 54. Dopo il primo anno, 53 pazienti sono stati inseriti in un protocollo in aperto fino alla settimana 102.

In un secondo studio clinico (ASSERT), 279 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con placebo (gruppo 1, n=78) o con infliximab 5 mg/kg (gruppo 2, n=201) alle settimane 0, 2, 6 e ogni 6 settimane fino alla settimana 24. In seguito, tutti i soggetti in studio hanno continuato con infliximab ogni 6 settimane fino alla settimana 96. Il gruppo 1 ha ricevuto una dose di 5 mg/kg di infliximab. Nel gruppo 2, a partire dalla settimana 36, i pazienti che avevano un BASDAI ≥ 3 per 2 visite consecutive, venivano trattati con una dose di infliximab di 7,5 mg/kg ogni 6 settimane fino alla settimana 96.

Nello studio ASSERT, un miglioramento dei segni e dei sintomi è stato osservato dalla settimana 2. Alla settimana 24, il numero dei pazienti che ha avuto una risposta ASAS 20 è stato pari a 15/78 (19%) nel gruppo placebo e pari a 123/201 (61%) nel gruppo trattato con infliximab 5 mg/kg ($p < 0,001$). Nel gruppo 2, 95 pazienti hanno continuato il trattamento con 5 mg/kg ogni 6 settimane. Alla settimana 102, c'erano ancora 80 soggetti in trattamento con infliximab e tra questi, 71 (89%) hanno avuto una risposta ASAS 20.

Nello studio P01522, un miglioramento nei segni e nei sintomi è stato osservato dalla settimana 2. Alla settimana 12, i pazienti che hanno avuto una risposta BASDAI 50, sono stati 3/35 (9%) nel gruppo placebo e 20/35 (57%) nel gruppo trattato con infliximab 5 mg/kg ($p < 0,01$). 53 pazienti hanno continuato il trattamento con 5 mg/kg ogni 6 settimane. Alla settimana 102, c'erano ancora 49 soggetti in trattamento con infliximab e tra questi, 30 (61%) hanno avuto una risposta BASDAI 50.

In entrambi gli studi, la funzione fisica e la qualità di vita, misurate attraverso il BASFI e il punteggio della componente fisica della scala SF-36, sono migliorate in modo significativo.

Artrite psoriasica negli adulti

Formulazione endovenosa

L'efficacia e la sicurezza di infliximab formulazione endovenosa sono state valutate in due studi multicentrici in doppio cieco, controllati con placebo in pazienti con artrite psoriasica attiva.

Nel primo studio clinico (IMPACT), l'efficacia e la sicurezza di infliximab sono state studiate in 104 pazienti con artrite psoriasica attiva poliarticolare. Durante le 16 settimane di fase in doppio cieco, i pazienti ricevevano o 5 mg/kg di infliximab o placebo alle settimane 0, 2, 6 e 14 (52 pazienti in ciascun gruppo). A partire dalla settimana 16, i pazienti del gruppo placebo sono passati a trattamento con infliximab e quindi tutti i pazienti hanno ricevuto infliximab alla dose di 5 mg/kg ogni 8 settimane fino alla settimana 46. Dopo il primo anno di studio, 78 pazienti hanno proseguito con un'estensione in aperto fino alla settimana 98.

Nel secondo studio clinico (IMPACT 2), l'efficacia e la sicurezza di infliximab sono state studiate in 200 pazienti con artrite psoriasica attiva (articolazioni tumefatte ≥ 5 e articolazioni dolenti ≥ 5). Il quarantasei percento dei pazienti ha proseguito con dosi fisse di metotrexato (≤ 25 mg/settimana). Durante le 24 settimane di fase in doppio cieco, i pazienti ricevevano o 5 mg/kg di infliximab o placebo alle settimane 0, 2, 6, 14 e 22 (100 pazienti in ciascun gruppo). Alla settimana 16, 47 pazienti che ricevevano placebo con un miglioramento < 10% dal basale, sia nel numero delle articolazioni tumefatte che dolenti, sono passati al trattamento di induzione con infliximab (uscita precoce). Alla settimana 24, tutti i pazienti trattati con placebo sono passati al trattamento di induzione con infliximab. Il trattamento è continuato per tutti i pazienti fino alla settimana 46.

I risultati fondamentali di efficacia relativi a IMPACT e IMPACT 2 sono illustrati nella sottostante Tabella 12:

Tabella 12
Effetti su ACR e PASI in IMPACT e IMPACT 2

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (settimana 16)	Infliximab (settimana 16)	Infliximab (settimana 98)	Placebo (settimana 24)	Infliximab (settimana 24)	Infliximab (settimana 54)
Pazienti randomizzati	52	52	N/A[a]	100	100	100
Risposta ACR (% di pazienti)						
N	52	52	78	100	100	100
Risposta ACR 20*	5 (10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
Risposta ACR 50 *	0 (0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41 (41%)	33 (33%)
Risposta ACR 70 *	0 (0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
Risposta PASI (% di pazienti)[b]						
N				87	83	82
Risposta PASI 75**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

* ITT-analisi in cui i soggetti con dati mancanti erano inclusi come non-responders.
a Settimana 98 i dati di IMPACT includono i pazienti provenienti dal gruppo placebo e i pazienti trattati con infliximab che erano entrati nell'estensione in aperto.
b Basato su pazienti con PASI > 2,5 al basale per IMPACT, e pazienti con coinvolgimento psoriasico della superficie corporea (BSA) al basale > 3% in IMPACT 2.
** Risposta PASI 75 per IMPACT non inclusa a causa di un basso N; p < 0,001 per infliximab vs. placebo alla settimana 24 per IMPACT 2.

In IMPACT e IMPACT 2, la risposta clinica era osservata precocemente come alla settimana 2 ed era mantenuta fino alla settimana 98 e alla settimana 54, rispettivamente. L'efficacia è stata dimostrata con e senza l'uso contemporaneo di metotrexato. In pazienti trattati con infliximab è stata osservata la diminuzione dei parametri di attività periferica caratteristici dell'artrite psoriasica (come numero di articolazioni tumefatte, numero di articolazioni dolorose/sensibili, dattilite e presenza di entesopatie).

I cambiamenti radiografici sono stati valutati in IMPACT 2. Radiografie delle mani e dei piedi sono state raccolte al basale, alla settimana 24 e 54. Il trattamento con infliximab ha ridotto la velocità di progressione del danno alle articolazioni periferiche rispetto al trattamento con placebo all'end-point primario della settimana 24, misurato come cambiamento rispetto al basale nel punteggio totale modificato vdH-S (il punteggio medio ± SD è stato 0,82 ± 2,62 nel gruppo placebo rispetto a -0,70 ± 2,53 nel gruppo infliximab; $p < 0,001$). Nel gruppo infliximab, il cambiamento medio nel punteggio totale modificato vdH-S è rimasto inferiore a 0 al timepoint della settimana 54.

In pazienti trattati con infliximab è stato dimostrato un miglioramento significativo della funzione fisica valutata secondo l'HAQ. Sono stati inoltre dimostrati miglioramenti significativi nella qualità di vita misurati dal punteggio riassuntivo delle componenti fisiche e mentali del SF-36 in IMPACT 2.

Psoriasi negli adulti

Formulazione endovenosa

L'efficacia di infliximab formulazione endovenosa è stata valutata in due studi multicentrici randomizzati, in doppio cieco, SPIRIT ed EXPRESS. I pazienti di entrambi gli studi presentavano psoriasi a placche (BSA [Body Surface Area] ≥ 10% e punteggio PASI [Psoriasis Area and Severity Index] ≥ 12). L′endpoint primario in entrambi gli studi era costituito dalla percentuale di pazienti che raggiungevano un miglioramento ≥ 75% rispetto al basale nel punteggio PASI alla settimana 10.

SPIRIT ha valutato l′efficacia della terapia di induzione di infliximab in 249 pazienti con psoriasi a placche trattati in precedenza con PUVA o con una terapia sistemica. I pazienti ricevevano infusioni di 3 o 5 mg/kg di infliximab o placebo alle settimane 0, 2 e 6. I pazienti con un PGA ≥ 3 risultavano idonei a ricevere un′infusione aggiuntiva dello stesso trattamento alla settimana 26.
In SPIRIT la proporzione dei pazienti che hanno raggiunto il PASI 75 alla settimana 10 è stata del 71,7% nel gruppo trattato con 3 mg/kg di infliximab, dell'87,9% nel gruppo trattato con 5 mg/kg di infliximab e del 5,9% nel gruppo trattato con placebo ($p < 0,001$). Entro la settimana 26, venti settimane dopo l'ultima dose di induzione, il 30% dei pazienti del gruppo trattato con 5 mg/kg e il 13,8% dei pazienti del gruppo trattato con 3 mg/kg hanno riscontrato PASI 75. Tra la settimana 6 e la settimana 26, i sintomi della psoriasi si ripresentavano gradualmente con un tempo mediano di recidiva della malattia > 20 settimane. Non si sono osservati fenomeni di rebound.

EXPRESS ha valutato l'efficacia della terapia di induzione e mantenimento con infliximab in 378 pazienti con psoriasi a placche. I pazienti ricevevano infusioni da 5 mg/kg di infliximab o placebo alle settimane 0, 2 e 6 seguite da una terapia di mantenimento ogni 8 settimane fino alla settimana 22 nel gruppo trattato con placebo e fino alla settimana 46 nel gruppo trattato con infliximab. Alla settimana 24, il gruppo trattato con placebo passava alla terapia di induzione con infliximab (5 mg/kg) seguita dalla terapia di mantenimento con infliximab (5 mg/kg). La psoriasi ungueale è stata valutata utilizzando il NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index). Una terapia precedente con PUVA, metotrexato, ciclosporina o acitretina era stata ricevuta dal 71,4% dei pazienti, sebbene questi non fossero necessariamente resistenti alla terapia. I risultati più significativi sono presentati in Tabella 13. Nei soggetti trattati con infliximab, risposte significative al PASI 50 erano evidenti alla prima visita (settimana 2) e risposte al PASI 75 alla seconda visita (settimana 6). L'efficacia nel sottogruppo di pazienti sottoposti in precedenza a terapie sistemiche era simile a quella della totalità della popolazione in studio.

Tabella 13
Riassunto delle risposte PASI, delle risposte PGA e percentuale di pazienti con tutte le unghie guarite alle Settimane 10, 24 e 50. EXPRESS.

	Placebo → Infliximab 5 mg/kg (alla settimana 24)	Infliximab 5 mg/kg
Settimana 10		
N	77	301
≥ 90% miglioramento	1 (1,3%)	172 (57,1%)[a]
≥ 75% miglioramento	2 (2,6%)	242 (80,4%)[a]
≥ 50% miglioramento	6 (7,8%)	274 (91,0%)
PGA scomparsa (0) o minima (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%)[ab]
PGA scomparsa (0), minima (1), o media (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%)[ab]
Settimana 24		
N	77	276
≥ 90% miglioramento	1 (1,3%)	161 (58,3%)[a]
≥ 75% miglioramento	3 (3,9%)	227 (82,2%)[a]
≥ 50% miglioramento	5 (6,5%)	248 (89,9%)
PGA scomparsa (0) o minima (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%)[a]
PGA scomparsa (0), minima (1), o media (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%)[a]
Settimana 50		
n	68	281
≥ 90% miglioramento	34 (50,0%)	127 (45,2%)
≥ 75% miglioramento	52 (76,5%)	170 (60,5%)
≥ 50% miglioramento	61 (89,7%)	193 (68,7%)
PGA scomparsa (0) o minima (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA scomparsa (0), minima (1), o media (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
Tutte le unghie guarite [c]		
Settimana 10	1/65 (1,5%)	16/235 (6,8%)
Settimana 24	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%) [a]
Settimana 50	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

a $p < 0,001$, per ogni gruppo di trattamento con infliximab vs. controllo.
b $n = 292$.
c L'analisi è stata effettuata su soggetti con psoriasi ungueale al basale (81,8% dei soggetti). I punteggi medi NAPSI al basale erano di 4,6 e 4,3 nel gruppo infliximab e nel gruppo placebo.

Miglioramenti significativi rispetto al basale erano evidenti nel DLQI ($p < 0,001$) e nei punteggi della componente fisica e mentale del SF 36 ($p < 0,001$ per ciascun confronto).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente infliximab in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile, artrite psoriasica, spondilite anchilosante, psoriasi e malattia di Crohn (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

Iniezioni sottocutanee singole di 120, 180 e 240 mg di infliximab hanno aumentato sia la concentrazione massima sierica (C_{max}) sia l'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) in maniera approssimativamente proporzionale alla dose. Il volume apparente di distribuzione durante la fase terminale (media da 7,3 a 8,8 litri) risultava indipendente dalla dose somministrata.

Dopo singole dosi da 120, 180 e 240 mg di infliximab somministrate per via sottocutanea a soggetti sani, i valori C_{max} medi erano di 10,0, 15,1 e 23,1 µg/mL, rispettivamente, e per tutte le dosi è stato possibile rilevare infliximab nel siero per almeno le 12 settimane successive.

La biodisponibilità di infliximab per via sottocutanea, stimata in un modello di popolazione PK, era del 62% (IC 95%: 60%-64%).

Dopo la somministrazione sottocutanea di infliximab 120 mg ogni 2 settimane (dalla Settimana 6 dopo 2 dosi di infliximab per via endovenosa alle Settimane 0 e 2) a pazienti con artrite reumatoide attiva che venivano trattati in in associazione con MTX, il livello C_{min} mediano (CV%) alla Settimana 22 (stato stazionario) era 12,8 µg/mL (80,1%).

Dopo la somministrazione sottocutanea di infliximab 120 mg ogni 2 settimane (dalla Settimana 6 dopo 2 dosi di infliximab per via endovenosa alle Settimane 0 e 2) a pazienti con malattia di Crohn attiva e colite ulcerosa attiva, il livello C_{min} mediano (CV%) alla Settimana 22 (stato stazionario) era 20,1 µg/mL (48,9%).

Sulla base di risultati PK acquisiti in studi clinici su pazienti con artrite reumatoide attiva, malattia di Crohn attiva e colite ulcerosa attiva e di modellazione PK della popolazione, i livelli C_{min} allo stato stazionario sarebbero più alti dopo la somministrazione della formulazione per uso sottocutaneo di infliximab 120 mg somministrata ogni 2 settimane rispetto alla formulazione per uso endovenoso di infliximab 5 mg/kg somministrata ogni 8 settimane.

Per il regime di dosaggio con dosi di carico somministrate per via sottocutanea in pazienti con artrite reumatoide, il valore mediano previsto dell'AUC era di 17.400 µg h/mL dalla Settimana 0 alla 6, ovvero circa 1,8 volte inferiore al valore mediano dell'AUC previsto per il regime di dosaggio con dosi di carico di infliximab somministrate per via endovenosa (32.100 µg h/mL). Al contrario, i valori mediani dell'AUC previsti dalla Settimana 6 alla Settimana 14 erano comparabili tra i due regimi di dosaggio con dosi di carico per via sottocutanea ed endovenosa (19.600 e 18.100 µg h/mL, rispettivamente).

Eliminazione

La via di eliminazione di infliximab non è stata caratterizzata. Infliximab non modificato non è stato rinvenuto nelle urine. Non sono state osservate differenze maggiori della clearance o del volume di distribuzione correlate all'età o al peso in pazienti affetti da artrite reumatoide.

In studi su soggetti sani, la clearance apparente media (± DS) di Remsima 120 mg somministrato per via sottocutanea era di 19,3 ±6,9 mL/ora.

In pazienti AR, la clearance media apparente (± DS) di Remsima 120 mg somministrato per via sottocutanea allo stato stazionario era di 18,8 ±8,3 mL/ora. In pazienti con malattia di Crohn attiva e con colite ulcerosa attiva, la clearance media apparente (± DS) di Remsima 120 mg somministrato per via sottocutanea allo stato stazionario era di 16,1 ±6,9 mL/ora.

L'emivita terminale media era compresa fra 11,3 e 13,7 giorni per infliximab per via sottocutanea da 120, 180 e 240 mg somministrato a soggetti sani.

Popolazioni speciali

Anziani

La farmacocinetica di infliximab iniettato per via sottocutanea in pazienti anziani non è stata studiata.

Popolazione pediatrica

La somministrazione sottocutanea di Remsima per uso pediatrico non è consigliata e non ci sono dati disponibili sull'uso di Remsima somministrato per via sottocutanea nella popolazione pediatrica.

Compromissione epatica e renale

Non sono stati condotti studi con infliximab in pazienti con malattia epatica o renale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Infliximab non dà reazione crociata con il TNF_{α} nelle specie animali diverse dall'uomo e dallo scimpanzé. Pertanto, i dati preclinici convenzionali di sicurezza con infliximab sono limitati. In uno studio di tossicità sullo sviluppo effettuato sul topo, utilizzando un anticorpo analogo che inibisce selettivamente l'attività funzionale del TNF_{α} del topo, non è stata riscontrata tossicità materna, embriotossicità, teratogenicità. In uno studio sulla fertilità e sulla funzionalità riproduttiva generale, il numero di topi gravidi era ridotto dopo la somministrazione dello stesso anticorpo analogo. Non è noto se questi risultati fossero dovuti agli effetti sui maschi e/o sulle femmine. In uno studio a 6 mesi sulla tossicità a dose ripetuta sui topi, usando gli stessi analoghi anticorpi per il TNF_{α} murino, sono stati osservati dei depositi cristallini sulla capsula del cristallino di alcuni dei topi maschi trattati.

Nessun esame oftalmologico specifico è stato effettuato su pazienti per valutare la rilevanza di questo evento negli esseri umani. Non sono stati effettuati studi a lungo termine per valutare il potenziale carcinogenico di infliximab. Negli studi effettuati in topi deficienti di TNF_{α} è stato dimostrato che non si riscontra aumento di tumori quando provocati con noti iniziatori e/o promotori tumorali.

La somministrazione sottocutanea di Remsima nei conigli bianchi New Zealand è stata ben tollerata alla concentrazione effettiva da usare negli esseri umani.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido acetico
Sodio acetato triidrato
Sorbitolo (E420)
Polisorbato 80 (E433)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Non congelare. Tenere la siringa preriempita/penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Il medicinale può essere conservato a temperature fino a un massimo di 25 °C per un periodo di massimo 28 giorni. Il medicinale deve essere gettato se non viene utilizzato entro il periodo di 28 giorni.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Remsima 120 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
Remsima 120 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita monouso (vetro di tipo I) con un tappo a stantuffo (elastomero rivestito con flurotec) e ago con protezione dell'ago rigida.

Confezioni da:
- 1 siringa preriempita (1 mL di soluzione sterile) con 2 tamponi imbevuti di alcool.
- 2 siringhe preriempite (1 mL di soluzione sterile) con 2 tamponi imbevuti di alcool.
- 4 siringhe preriempite (1 mL di soluzione sterile) con 4 tamponi imbevuti di alcool.
- 6 siringhe preriempite (1 mL di soluzione sterile) con 6 tamponi imbevuti di alcool.

Remsima 120 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita con protezione automatica dell'ago
Remsima 120 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita monouso con protezione automatica dell'ago. La siringa è in vetro di tipo I con un tappo a stantuffo (elastomero rivestito con flurotec) e ago con protezione dell'ago rigida

Confezioni da:
- 1 siringa preriempita con protezione automatica dell'ago (1 mL di soluzione sterile) con 2 tamponi imbevuti di alcool.
- 2 siringhe preriempite con protezione automatica dell'ago (1 mL di soluzione sterile) con 2 tamponi imbevuti di alcool.
- 4 siringhe preriempite con protezione automatica dell'ago (1 mL di soluzione sterile) con 4 tamponi imbevuti di alcool.
- 6 siringhe preriempite con protezione automatica dell'ago (1 mL di soluzione sterile) con 6 tamponi imbevuti di alcool.

Remsima 120 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
Remsima 120 mg soluzione iniettabile in penna preriempita monouso. La siringa all'interno della penna è in vetro di tipo I con un tappo a stantuffo (elastomero rivestito con flurotec) e ago con protezione dell'ago rigida.

Confezioni da:
- 1 penna preriempita (1 mL di soluzione sterile) con 2 tamponi imbevuti di alcool.
- 2 penne preriempite (1 mL di soluzione sterile) con 2 tamponi imbevuti di alcool.
- 4 penne preriempite (1 mL di soluzione sterile) con 4 tamponi imbevuti di alcool.
- 6 penne preriempite (1 mL di soluzione sterile) con 6 tamponi imbevuti di alcool.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Remsima è una soluzione da trasparente a opalescente, da incolore a marrone chiaro. Non utilizzare se la soluzione è torbida, scolorita o contiene particelle visibili.

Dopo l'uso, collocare la siringa preriempita/siringa preriempita con protezione automatica dell'ago/penna preriempita in un contenitore resistente alla perforazione e gettare secondo quanto richiesto dai regolamenti locali. Non riciclare il dispositivo per iniezioni. Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungheria

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/853/006
EU/1/13/853/007
EU/1/13/853/008
EU/1/13/853/009
EU/1/13/853/010
EU/1/13/853/011
EU/1/13/853/012
EU/1/13/853/013
EU/1/13/853/014
EU/1/13/853/015
EU/1/13/853/016
EU/1/13/853/017

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 novembre 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: https://www.ema.europa.eu.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Remsima 40 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Remsima 100 mg concentrato per soluzione per infusione
Ogni mL contiene 40 mg di infliximab*.
Ogni flaconcino contiene 100 mg di infliximab*.

Remsima 350 mg concentrato per soluzione per infusione
Ogni mL contiene 40 mg di infliximab*.
Ogni flaconcino contiene 350 mg di infliximab*.

* Infliximab è un anticorpo monoclonale umano-murino chimerico IgG1 prodotto in cellule di ibridoma murino con tecnologia DNA ricombinante.

Eccipiente(i) con effetto noto

Questo medicinale contiene 45 mg di sorbitolo (E420) e 0,5 mg di polisorbato 80 (E433) in ogni mL di concentrato per soluzione per infusione.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione (Concentrato sterile)

Soluzione da trasparente a opalescente, liquido da incolore a marrone chiaro con pH pari a 5,0 ± 0,2 e osmolalità compresa tra 276 e 346 mOsmol/kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide

Remsima, in associazione con metotrexato, è indicato per la riduzione dei segni e dei sintomi e il miglioramento della funzione fisica in:
- pazienti adulti con malattia in fase attiva quando la risposta ai medicinali anti-reumatici che modificano la malattia (DMARDs disease-modifying anti-rheumatic drugs), incluso il metotrexato, sia stata inadeguata.
- pazienti adulti con malattia severa, in fase attiva e progressiva non trattata precedentemente con metotrexato o con altri DMARDs.

In questa popolazione di pazienti è stato dimostrato, mediante valutazione radiografica, una riduzione del tasso di progressione del danno articolare (vedere paragrafo 5.1).

Malattia di Crohn negli adulti

Remsima è indicato per:
- il trattamento della malattia di Crohn in fase attiva, di grado da moderato a severo, in pazienti adulti che non abbiano risposto nonostante un trattamento completo ed adeguato con corticosteroidi e/o immunosoppressori; o in pazienti che non tollerano o che presentano controindicazioni mediche per le suddette terapie.

- il trattamento della malattia di Crohn fistolizzante in fase attiva, in pazienti adulti che non abbiano risposto nonostante un ciclo di terapia completo ed adeguato con trattamento convenzionale (inclusi antibiotici, drenaggio e terapia immunosoppressiva).

Malattia di Crohn nei bambini

Remsima è indicato per il trattamento della malattia di Crohn in fase attiva severa nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni che non hanno risposto alla terapia convenzionale con un corticosteroide, un immunomodulatore e una terapia nutrizionale primaria o in pazienti che non tollerano o che presentano controindicazioni per le suddette terapie. Infliximab è stato studiato solo in associazione con la terapia immunosoppressiva convenzionale.

Colite ulcerosa

Remsima è indicato per il trattamento della colite ulcerosa in fase attiva, di grado da moderato a severo, in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o che risultano intolleranti o presentano una controindicazione medica a queste terapie.

Colite ulcerosa pediatrica

Remsima è indicato per il trattamento della colite ulcerosa in fase attiva di grado severo in bambini e adolescenti da 6 a 17 anni di età, che non hanno risposto in modo adeguato alla terapia convenzionale inclusi corticosteroidi e 6-MP o AZA, o che risultano intolleranti o per cui esistauna controindicazione medica a queste terapie.

Spondilite anchilosante

Remsima è indicato per il trattamento della spondilite anchilosante severa in fase attiva in pazienti adulti che non hanno risposto in modo adeguato alle terapie convenzionali.

Artrite psoriasica

Remsima è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva e progressiva in pazienti adulti qualora la risposta a precedenti trattamenti con DMARD sia stata inadeguata.
Remsima deve essere somministrato:
- in associazione con metotrexato
- o singolarmente in pazienti che risultano intolleranti al metotrexato o per i quali esso sia controindicato.

Infliximab ha mostrato di migliorare la funzione fisica in pazienti con artrite psoriasica e di ridurre il tasso di progressione del danno alle articolazioni periferiche, misurato con i raggi X in pazienti con sottotipi simmetrici poliarticolari della malattia (vedere paragrafo 5.1).

Psoriasi

Remsima è indicato per il trattamento della psoriasi a placche di grado da moderato a severo in pazienti adulti che non hanno risposto, o che presentano controindicazioni o intolleranza ad altre terapie sistemiche, la ciclosporina, il metotrexato o lo psoralene ultravioletto A (PUVA) (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Remsima deve essere iniziato e supervisionato da medici specialisti esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide, delle malattie infiammatorie intestinali, della spondilite anchilosante, dell'artrite psoriasica o della psoriasi. Remsima deve essere somministrato per via endovenosa. Le infusioni di Remsima devono essere somministrate da operatori sanitari qualificati

e istruiti nel riconoscere qualsiasi problematica correlata all'infusione. Ai pazienti trattati con Remsima, deve essere consegnato il foglio illustrativo e la scheda di promemoria per il paziente.

Durante il trattamento con Remsima, deve essere ottimizzato l'uso di altre terapie concomitanti quali ad esempio corticosteroidi ed immunosoppressori.

È importante controllare le etichette del prodotto per assicurarsi che venga somministrata la formulazione corretta (endovenosa o sottocutanea) al paziente, come prescritto. Remsima formulazione per uso sottocutaneo non è previsto per la somministrazione endovenosa e deve essere somministrato solo mediante iniezione sottocutanea.

Posologia

Adulti (≥ 18 anni)

Artrite reumatoide
Una infusione endovenosa di 3 mg/kg seguita da infusioni supplementari di 3 mg/kg alle settimane 2 e 6 dalla prima infusione, quindi ogni 8 settimane.

Remsima deve essere somministrato in in associazione con metotrexato.

I dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica viene raggiunta solitamente entro 12 settimane dall'inizio del trattamento. Se un paziente ha una risposta inadeguata o perde la risposta dopo questo periodo, può essere preso in considerazione un aumento graduale del dosaggio di 1,5 mg/kg, fino ad un massimo di 7,5 mg/kg, ogni 8 settimane. In alternativa, si può prendere in considerazione la somministrazione di 3 mg/kg ogni 4 settimane. Se si raggiunge una risposta adeguata, si devono continuare a trattare i pazienti con il dosaggio o la frequenza scelti. È necessario valutare attentamente se continuare la terapia in pazienti che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico entro le prime 12 settimane di trattamento o dopo l'aggiustamento del dosaggio.

Malattia di Crohn in fase attiva, di grado da moderato a severo
5 mg/kg somministrati in infusione endovenosa seguita da una infusione supplementare di 5 mg/kg a 2 settimane dalla prima infusione. Se un paziente non risponde alla terapia dopo 2 dosi, non gli si deve somministrare nessun ulteriore trattamento con infliximab. I dati disponibili non supportano un ulteriore trattamento con infliximab in pazienti che non rispondono entro 6 settimane dalla prima infusione.

In pazienti che rispondono, le soluzioni alternative per un trattamento continuo sono:
- Mantenimento: infusione supplementare di 5 mg/kg alla settimana 6 dopo la prima dose, seguita da infusioni ripetute ogni 8 settimane o
- Risomministrazione: una infusione di 5 mg/kg se i segni e i sintomi della malattia ripresentano (vedere sotto "Risomministrazione" e il paragrafo 4.4).

Sebbene manchino dati comparativi, dati limitati in pazienti che inizialmente hanno risposto alla terapia con 5 mg/kg ma che hanno perso la risposta, indicano che alcuni pazienti possono recuperare la risposta aumentando la dose (vedere paragrafo 5.1). È necessario valutare attentamente se continuare la terapia in pazienti che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico dopo l'aggiustamento della dose.

Malattia di Crohn fistolizzante in fase attiva
5 mg/kg somministrati in infusione endovenosa seguita da infusioni supplementari di 5 mg/kg alla settimana 2 e 6 dalla prima infusione. Se un paziente non risponde dopo 3 dosi, non gli si deve somministrare nessun ulteriore trattamento con infliximab.

In pazienti che rispondono, le soluzioni alternative per un trattamento continuo sono:
- Mantenimento: infusioni supplementari di 5 mg/kg ogni 8 settimane o

- Risomministrazione: una infusione di 5 mg/kg se i segni e i sintomi della malattia ripresentano, seguita da infusioni di 5 mg/kg ogni 8 settimane (vedere sotto “Risomministrazione” e il paragrafo 4.4).

Sebbene manchino dati comparativi, dati limitati in pazienti che inizialmente hanno risposto alla terapia con 5 mg/kg ma che hanno perso la risposta, indicano che alcuni pazienti possono recuperare la risposta aumentando la dose (vedere paragrafo 5.1). È necessario valutare attentamente se continuare la terapia in pazienti che non mostrano evidenza di beneficio terapeutico dopo l’aggiustamento della dose.

Nella malattia di Crohn, l’esperienza di risomministrazione, se i segni e i sintomi della malattia persistono, è limitata e non sono disponibili dati comparativi di rischio/beneficio delle terapie alternative per un trattamento continuo.

Colite ulcerosa
Una infusione endovenosa di 5 mg/kg seguita da infusioni supplementari di 5 mg/kg alle settimane 2 e 6 dalla prima infusione, poi ripetute ogni 8 settimane.

I dati disponibili suggeriscono che la risposta clinica viene solitamente raggiunta entro 14 settimane dall’inizio del trattamento, cioè dopo tre somministrazioni. È necessario valutare attentamente se continuare la terapia in pazienti che non rispondono entro questo periodo di tempo.

Spondilite anchilosante
Una infusione endovenosa di 5 mg/kg seguita da infusioni supplementari di 5 mg/kg alle settimane 2 e 6 dalla prima infusione, poi ripetute dopo un tempo che può variare dalle 6 alle 8 settimane. Se un paziente non risponde entro 6 settimane (cioè dopo 2 dosi) non deve ricevere nessun ulteriore trattamento con infliximab.

Artrite psoriasica
Una infusione endovenosa di 5 mg/kg seguita da infusioni supplementari di 5 mg/kg alle settimane 2 e 6 dalla prima infusione, poi ripetute ogni 8 settimane.

Psoriasi
Una infusione endovenosa di 5 mg/kg seguita da infusioni supplementari di 5 mg/kg alle settimane 2 e 6 dalla prima infusione, poi ripetute ogni 8 settimane. Se un paziente non risponde entro 14 settimane (cioè dopo 4 dosi), non si devono somministrare ulteriori trattamenti di infliximab.

Risomministrazione per la malattia di Crohn e l'artrite reumatoide
Se i segni e i sintomi della malattia si ripresentano, infliximab può essere somministrato nuovamente entro 16 settimane dall’ultima infusione. Negli studi clinici, le reazioni di ipersensibilità ritardata sono state “non comuni” e si sono verificate dopo intervalli di tempo senza somministrazione di infliximab inferiori ad 1 anno (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). La sicurezza e l’efficacia della risomministrazione non è stata stabilita dopo un periodo superiore alle 16 settimane senza somministrazione di infliximab. Questo si applica sia ai pazienti affetti da malattia di Crohn sia ai pazienti affetti da Artrite reumatoide.

Risomministrazione per la colite ulcerosa
Non sono state stabilite la sicurezza e l’efficacia delle risomministrazioni effettuate ad intervalli diversi dalle 8 settimane (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Risomministrazione per la spondilite anchilosante
Non sono state stabilite la sicurezza e l’efficacia delle risomministrazioni diverse da quelle effettuate con un intervallo da 6 a 8 settimane (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Risomministrazione per l’artrite psoriasica
Non sono state stabilite la sicurezza e l’efficacia delle risomministrazioni effettuate ad intervalli diversi dalle 8 settimane (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Risomministrazione per la psoriasi
Un'esperienza limitata nella psoriasi derivante dal ritrattamento con una singola dose di infliximab dopo un intervallo di 20 settimane, suggerisce un'efficacia ridotta e un'incidenza maggiore di reazioni all'infusione di grado da leggero a moderato quando paragonate al regime di induzione iniziale (vedere paragrafo 5.1).

Un'esperienza limitata, derivante dal ritrattamento successivo ad un peggioramento della malattia attraverso un regime di re-induzione, suggerisce un'alta incidenza di reazioni all'infusione, comprese quelle gravi, se confrontate con quelle a 8 settimane di trattamento di mantenimento (vedere paragrafo 4.8).

Risomministrazione nelle diverse indicazioni
Nel caso in cui la terapia di mantenimento venga interrotta e vi fosse la necessità di riprendere il trattamento, l'uso di un regime di re-induzione non è raccomandato (vedere paragrafo 4.8). In questa situazione, il trattamento con infliximab deve riniziare come dose singola seguita dalla dose di mantenimento, come da raccomandazioni descritte sopra.

Popolazioni speciali

Anziani

Non sono stati condotti studi specifici con infliximab in pazienti anziani. Negli studi clinici non sono state osservate differenze sostanziali correlate all'età nella clearance o nel volume di distribuzione. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). Per maggiori informazioni sulla sicurezza di infliximab in pazienti anziani (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Compromissione renale e/o epatica

Infliximab non è stato studiato in questa popolazione di pazienti. Non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Malattia di Crohn (6-17 anni)
Una dose di 5 mg/kg somministrata per infusione endovenosa seguita da successive infusioni di dosi di 5 mg/kg a 2 e 6 settimane dopo la prima infusione e successivamente ogni 8 settimane. I dati disponibili non supportano l'ulteriore trattamento con infliximab nei bambini e negli adolescenti che non rispondono entro le prime 10 settimane di trattamento (vedere paragrafo 5.1).

Alcuni pazienti possono richiedere un intervallo di tempo tra le dosi più breve per mantenere il beneficio clinico, mentre per altri può essere sufficiente un intervallo tra le dosi più lungo. I pazienti che hanno avuto l'intervallo di tempo tra le dosi ridotto a meno di 8 settimane possono essere a maggior rischio di reazioni avverse. È necessario valutare attentamente se continuare la terapia con un intervallo ridotto in quei pazienti che non mostrano alcuna evidenza di beneficio terapeutico aggiuntivo dopo una variazione nell'intervallo di tempo tra le dosi.

La sicurezza e l'efficacia di infliximab nei bambini con malattia di Crohn al di sotto dei 6 anni di età non sono state studiate. I dati di farmacocinetica al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante una posologia nei bambini di età inferiore a 6 anni.

Colite ulcerosa (6-17 anni)
Una dose di 5 mg/kg somministrata per infusione endovenosa seguita da successive infusioni di dosi di 5 mg/kg a 2 e 6 settimane dopo la prima infusione e successivamente ogni 8 settimane. I dati disponibili non supportano l'ulteriore trattamento con infliximab in pazienti pediatrici che non rispondono entro le prime 8 settimane di trattamento (vedere paragrafo 5.1).

La sicurezza e l'efficacia di infliximab nei bambini con colite ulcerosa al di sotto dei 6 anni di età non sono state studiate. I dati di farmacocinetica al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante una posologia nei bambini di età inferiore a 6 anni.

Psoriasi
La sicurezza e l'efficacia di infliximab nei bambini e negli adolescenti, al di sotto dei 18 anni di età, per l'indicazione della psoriasi non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Artrite idiopatica giovanile, artrite psoriasica e spondilite anchilosante
La sicurezza e l'efficacia di infliximab nei bambini e negli adolescenti, al di sotto dei 18 anni di età, per le indicazioni dell'artrite idiopatica giovanile, dell'artrite psoriasica e della spondilite anchilosante non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.2 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Artrite reumatoide giovanile
La sicurezza e l'efficacia di infliximab nei bambini e negli adolescenti, al di sotto dei 18 anni di età, per l'indicazione dell'artrite reumatoide giovanile non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8 e 5.2 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione sulla posologia.

Modo di somministrazione

Infliximab deve essere somministrato per via endovenosa in un periodo di 2 ore. Tutti i pazienti trattati con infliximab devono essere tenuti sotto osservazione per almeno 1-2 ore dopo l'infusione per accertare reazioni acute correlate all'infusione. Deve essere tenuto a disposizione un equipaggiamento d'emergenza, quale adrenalina, antistaminici, corticosteroidi ed un respiratore artificiale. I pazienti possono essere pretrattati con, ad esempio, un antistaminico, idrocortisone e/o paracetamolo e la velocità di infusione può essere rallentata per ridurre il rischio di reazioni correlate all'infusione, specialmente se le reazioni correlate all'infusione si sono già verificate in precedenza (vedere paragrafo 4.4).

Infusioni abbreviate nelle indicazioni dell'adulto

In pazienti adulti accuratamente selezionati che hanno tollerato almeno 3 infusioni iniziali di infliximab di 2 ore (fase d'induzione) e che stanno ricevendo la terapia di mantenimento, può essere presa in considerazione la somministrazione di infusioni successive, per un periodo di non meno di 1 ora. Se si verificasse una reazione all'infusione associata all'infusione abbreviata, una velocità d'infusione più lenta può essere considerata per le future infusioni, se il trattamento dovesse continuare. Infusioni abbreviate alle dosi > 6 mg/kg non sono state studiate (vedere paragrafo 4.8).

Per le istruzioni sulla preparazione e la somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altre proteine murine, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI). Prima di iniziare il trattamento, è necessario escludere l'HFI sulla base di criteri clinici adeguati all'età (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con tubercolosi o altre infezioni severe quali sepsi, ascessi, e infezioni opportunistiche (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza cardiaca da moderata a severa (Classe III/IV NYHA - *New York Heart Association*) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Reazioni all'infusione e ipersensibilità

Infliximab è stato associato a reazioni acute correlate all'infusione, che includono shock anafilattico e reazioni da ipersensibilità ritardata (vedere paragrafo 4.8).

Reazioni acute all'infusione incluse reazioni anafilattiche si possono verificare durante (entro secondi) o entro poche ore seguenti l'infusione. Se si verificano reazioni acute all'infusione, l'infusione deve essere interrotta immediatamente. Deve essere tenuto a disposizione un equipaggiamento d'emergenza, quale adrenalina, antistaminici, corticosteroidi ed un ventilatore artificiale. I pazienti possono essere pretrattati, ad es., con un antistaminico, idrocortisone e/o paracetamolo per prevenire gli effetti lievi e transitori.

Si possono sviluppare anticorpi contro l'infliximab e sono stati associati ad una maggiore frequenza di reazioni all'infusione. Una bassa percentuale di reazioni all'infusione era rappresentata da gravi reazioni allergiche. È stata inoltre osservata un'associazione tra lo sviluppo di anticorpi contro infliximab e una riduzione della durata della risposta. La somministrazione concomitante di immunomodulatori è stata associata ad una minore incidenza di anticorpi contro infliximab e ad una riduzione della frequenza delle reazioni all'infusione. L'effetto di una terapia immunomodulatoria concomitante era più intenso in pazienti trattati episodicamente che in pazienti soggetti alla terapia di mantenimento. I pazienti che abbiano sospeso la terapia con gli immunosoppressori prima o durante il trattamento con infliximab, presentano un maggiore rischio di sviluppare tali anticorpi. Gli anticorpi contro infliximab non possono essere sempre rilevati nei campioni di siero. Se si verificano reazioni gravi, deve essere approntato un trattamento sintomatico e non devono essere somministrate ulteriori infusioni di infliximab (vedere paragrafo 4.8.).

Negli studi clinici sono state riportate reazioni di ipersensibilità ritardata. I dati disponibili suggeriscono un aumento del rischio di ipersensibilità ritardata all'aumento della durata degli intervalli di tempo senza somministrazione di infliximab. I pazienti devono essere informati di contattare immediatamente il medico in caso si manifestasse una reazione avversa di tipo ritardato (vedere paragrafo 4.8). Se i pazienti vengono ritrattati dopo un periodo prolungato, devono essere strettamente controllati per verificare la comparsa di segni e sintomi di ipersensibilità ritardata.

Infezioni

Prima, durante e dopo il trattamento con infliximab i pazienti devono essere strettamente monitorati per le infezioni tra cui la tubercolosi. Poiché l'eliminazione di infliximab può richiedere fino a sei mesi, il monitoraggio deve continuare durante questo periodo. L'ulteriore trattamento con infliximab non deve essere somministrato qualora un paziente sviluppi infezioni gravi o sepsi.

È necessaria cautela nell'utilizzo di infliximab in pazienti con infezione cronica o anamnesi di infezioni ricorrenti, inclusa la terapia concomitante con immunosoppressori. Si devono informare in modo appropriato i pazienti circa la necessità di evitare l'esposizione a potenziali fattori di rischio di infezioni.

Il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF_α) media l'infiammazione e modula le risposte immunitarie cellulari. Dati sperimentali dimostrano che il TNF_α è essenziale per la risoluzione delle infezioni intracellulari. L'esperienza clinica dimostra che le difese immunitarie dell'ospite sono compromesse in alcuni pazienti trattati con infliximab.

Va evidenziato che la soppressione del TNF_{α} può mascherare i sintomi di un'infezione quali la febbre.

Un riconoscimento precoce di manifestazioni cliniche atipiche di infezioni gravi e di manifestazioni cliniche tipiche di infezioni rare e inusuali è un punto critico per minimizzare ritardi nella diagnosi e nel trattamento.

I pazienti che assumono medicinali bloccanti il TNF sono più soggetti ad infezioni serie.
In pazienti trattati con infliximab sono state osservate tubercolosi, infezioni batteriche, incluse la sepsi e la polmonite, infezioni micotiche invasive, virali ed altre infezioni opportunistiche. Alcune di queste infezioni hanno avuto esito fatale; le infezioni opportunistiche più frequentemente riportate con una percentuale di mortalità > 5% includono pneumocistosi, candidiasi, listeriosi e aspergillosi.

I pazienti che sviluppano una nuova infezione in corso di trattamento con infliximab, devono essere attentamente monitorati e sottoposti ad una accurata valutazione diagnostica. La somministrazione di infliximab deve essere interrotta se un paziente sviluppa una nuova infezione seria o sepsi e deve essere iniziata un'appropriata terapia antimicrobica o antifungina fino a quando l'infezione non è risolta.

Tubercolosi

In pazienti trattati con infliximab sono stati riportati casi di tubercolosi attiva. Va evidenziato che nella maggioranza di questi casi, si trattava di tubercolosi extrapolmonare, sia localizzata che diffusa.

Prima di iniziare il trattamento con infliximab, tutti i pazienti devono essere valutati per tubercolosi sia attiva che inattiva ('latente'). Questa valutazione deve includere una dettagliata anamnesi che comprenda una storia personale di tubercolosi o un possibile precedente contatto con una fonte di contagio di tubercolosi e precedenti e/o concomitanti terapie immunosoppressive. In tutti i pazienti devono essere effettuati appropriati test diagnostici (ad es., test cutanei della tubercolina, radiografia del torace e/o test del rilascio di interferone gamma) (possono essere applicate le linee guida locali). Si raccomanda che l' esecuzione di questi test venga riportata sulla scheda di promemoria per il paziente. Si ricorda ai medici prescrittori il rischio di falsi negativi del test cutaneo della tubercolina in particolare in pazienti severamente ammalati o immunocompromessi.

Qualora sia diagnosticata una tubercolosi attiva, la terapia con infliximab non deve essere iniziata. (vedere paragrafo 4.3)

In caso di sospetta tubercolosi inattiva (latente) deve essere consultato un medico con esperienza nel trattamento della tubercolosi. In tutte le situazioni sotto descritte, il rapporto rischio/beneficio della terapia con infliximab deve essere valutato molto attentamente.

Qualora fosse diagnosticata una tubercolosi latente, prima di iniziare la terapia con infliximab deve essere iniziata una terapia anti tubercolare per una tubercolosi latente in accordo alle linee guida locali.

In pazienti che hanno molti o significativi fattori di rischio per la tubercolosi e hanno un test negativo per la tubercolosi latente, una terapia anti-tubercolare deve essere considerata prima dell'inizio di infliximab.

L'uso di una terapia anti-tubercolare deve anche essere considerato prima dell'inizio della terapia con infliximab in pazienti con una storia pregressa di tubercolosi latente o attiva, per i quali non può essere confermato un adeguato corso di trattamento.

Alcuni casi di tubercolosi in fase attiva sono stati segnalati in pazienti trattati con infliximab durante e dopo il trattamento per una tubercolosi latente.

Tutti i pazienti devono essere informati di richiedere il consiglio del medico se durante o dopo il trattamento con infliximab appaiono segni / sintomi suggestivi di tubercolosi (es. tosse persistente, deperimento / perdita di peso, febbricola).

Infezioni fungine invasive

Una infezione fungina invasiva quale aspergillosi, candidiasi, pneumocistosi, istoplasmosi, coccidioidomicosi o blastomicosi, deve essere sospettata in pazienti trattati con infliximab se essi sviluppano una malattia sistemica grave e un medico, con competenza nella diagnosi e nel trattamento di infezioni fungine invasive, deve essere consultato in uno stadio precoce quando si visitano questi pazienti.

Le infezioni fungine invasive possono presentarsi come malattia disseminata piuttosto che localizzata e i test antigenici e anticorpali possono essere negativi in alcuni pazienti con infezione attiva. Una appropriata terapia antifungina empirica deve essere considerata nel percorso diagnostico, prendendo in considerazione sia il rischio di una infezione fungina severa, sia i rischi della terapia antifungina.

Per i pazienti che hanno vissuto o viaggiato in regioni dove sono endemiche infezioni fungine invasive quali istoplasmosi, coccidioidomicosi o blastomicosi, i benefici e i rischi del trattamento con infliximab devono essere attentamente valutati prima di iniziare la terapia con infliximab.

Malattia di Crohn fistolizzante
I pazienti con malattia di Crohn fistolizzante con fistole acute in fase suppurativa non devono iniziare la terapia con infliximab finché non sia stata esclusa una fonte di possibile infezione, in particolar modo ascesso (vedere paragrafo 4.3).

Riattivazione di epatite B (HBV)

La riattivazione dell'epatite B si è osservata in pazienti trattati con un TNF-antagonista, incluso infliximab e che erano portatori cronici di questo virus. In alcuni casi si sono verificati degli esiti fatali.

I pazienti devono essere valutati per l'infezione da HBV prima di iniziare il trattamento con infliximab. Per i pazienti positivi al test per l'infezione da HBV è raccomandata una consultazione con un medico esperto nel trattamento dell'epatite B. I portatori di HBV che richiedono un trattamento con infliximab devono essere strettamente monitorati sui segni e i sintomi dell'infezione attiva da HBV per tutta la durata della terapia e per molti mesi successivi al termine della stessa. Non sono disponibili dati sufficienti su pazienti portatori di HBV trattati con terapia antivirale in associazione con terapia con TNF-antagonista per prevenire la riattivazione del HBV. In pazienti che sviluppano la riattivazione del HBV, il trattamento con infliximab deve essere interrotto e deve essere iniziata una efficace terapia antivirale con appropriato trattamento di supporto.

Eventi epatobiliari

Durante il periodo di post-commercializzazione di infliximab, sono stati osservati casi di itterizia e di epatite non infettiva, alcuni con caratteristiche di epatite autoimmune. Si sono verificati casi isolati di insufficienza epatica sfociati in un trapianto epatico o morte. In pazienti con segni e sintomi di disfunzione epatica deve essere valutato il livello del danno epatico. Se si sviluppa itterizia e/o un aumento di ALT 5 volte superiore al limite della norma, è necessario interrompere il trattamento con infliximab e si deve intraprendere un approfondito esame delle condizioni di anomalia.

Associazione di un TNF-alfa inibitore e anakinra

Negli studi clinici di associazione di anakinra ed etanercept, un altro inibitore del TNF_{α}, etanercept, si sono verificate infezioni gravi e neutropenia, senza un beneficio clinico aggiuntivo rispetto all'utilizzo del solo etanercept. Data la natura delle reazioni avverse osservate con l'associazione di etanercept e anakinra, possono verificarsi tossicità similari con l'associazione di anakinra e altri inibitori del TNF_{α}. Pertanto, l'associazione di infliximab e anakinra non è raccomandata.

Associazione di un TNF-alfa inibitore e abatacept

Negli studi clinici, l'utilizzo combinato di TNF-antagonisti e abatacept è stato associato ad un aumento del rischio di infezioni, comprese le infezioni gravi, rispetto ai TNF-antagonisti utilizzati da soli, senza un aumento del beneficio clinico. L'associazione di infliximab e abatacept non è raccomandata.

Associazione con altre terapie biologiche

Ci sono informazioni insufficienti riguardo l'uso concomitante di infliximab con altre terapie biologiche usate per trattare le stesse condizioni di infliximab. L'uso concomitante di infliximab con questi biologici non è raccomandato a causa della possibilità di un aumento del rischio di infezione, e di altre potenziali interazioni farmacologiche.

Sostituzione tra biologici DMARD

Si deve usare cautela e i pazienti devono continuare ad essere monitorati quando si passa da un biologico ad un altro, poiché la sovrapposizione dell'attività biologica può ulteriormente aumentare il rischio di reazioni avverse, compresa l'infezione.

Vaccinazioni

Si raccomanda che i pazienti abbiano effettuato, ove possibile, tutte le vaccinazioni in accordo alle più recenti linee guida, prima di iniziare la terapia con Remsima. I pazienti in terapia con infliximab possono ricevere vaccinazioni simultanee, ad eccezione dei vaccini vivi (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

In un sottogruppo di 90 adulti con artrite reumatoide dello studio ASPIRE, una proporzione similare di pazienti in ogni gruppo di trattamento (metotrexato più: placebo [n = 17], infliximab 3 mg/kg [n = 27] o Remsima 6 mg/kg [n = 46]) ha mostrato un aumento effettivo di due volte dei titoli anticorpali di un vaccino pneumococcico polivalente, indicando che infliximab non ha interferito con le risposte immunitarie di tipo umorale indipendenti dalle cellule T. Tuttavia, studi tratti dalla letteratura per le varie indicazioni (ad es., artrite reumatoide, psoriasi, malattia di Crohn) suggeriscono che le vaccinazioni con virus non vivo, ricevute durante il trattamento con terapie anti-TNF, incluso infliximab, possono provocare una risposta immunitaria più bassa rispetto ai pazienti non trattati con terapia anti-TNF.

Vaccini vivi/agenti terapeutici infettivi

In pazienti trattati con terapia anti-TNF, sono disponibili dati limitati sulla risposta ad una vaccinazione con vaccini vivi o sulla trasmissione secondaria dell'infezione con la somministrazione di vaccini vivi. L'uso di vaccini vivi può provocare infezioni cliniche, comprese le infezioni disseminate. La somministrazione concomitante di vaccini vivi con infliximab non è raccomandata.

Esposizione dei lattanti *in utero*

Nei lattanti esposti *in utero* a infliximab, è stato riportato un esito fatale dovuto ad una infezione disseminata da bacillo di Calmette Guérin (BCG) dopo la somministrazione di vaccino BCG dopo la nascita. Prima della somministrazione di vaccini vivi a lattanti esposti *in utero* a infliximab si raccomanda un periodo di attesa di dodici mesi dopo la nascita. Se i livelli sierici di infliximab non sono rilevabili nel lattante o la somministrazione di infliximab è stata limitata al primo trimestre di gravidanza, la somministrazione di un vaccino vivo può essere considerata più precocemente, se vi è un chiaro beneficio clinico per il singolo lattante (vedere paragrafo 4.6).

Esposizione dei lattanti attraverso il latte materno

La somministrazione di un vaccino vivo a un lattante in allattamento mentre la madre sta ricevendo infliximab non è raccomandata a meno che i livelli sierici di infliximab del lattante siano non rilevabili (vedere paragrafo 4.6).

Agenti terapeutici infettivi

Altri usi di agenti terapeutici infettivi come i batteri vivi attenuati (ad esempio, instillazioni endovescicali con BCG per il trattamento del cancro) possono provocare infezioni cliniche, comprese le infezioni disseminate. Si raccomanda di non somministrare gli agenti terapeutici infettivi in in associazione con infliximab.

Reazioni autoimmuni

La relativa deficienza del TNF_{α} provocata dalla terapia anti-TNF, può portare all'avvio di un processo autoimmune. Qualora un paziente presenti sintomi predittivi di una sindrome simil-lupus in seguito al trattamento con infliximab e risulti positivo per gli anticorpi anti-DNA a doppia elica, non deve essere somministrato l'ulteriore trattamento con infliximab (vedere paragrafo 4.8).

Effetti a livello del sistema nervoso

L'uso di agenti bloccanti il TNF, compreso infliximab, è stato associato a casi di comparsa o esacerbazione di sintomi clinici e/o delle evidenze radiografiche di patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale, inclusa la sclerosi multipla, e di patologie demielinizzanti periferiche, inclusa la sindrome di Guillain-Barré. In pazienti con patologie demielinizzanti preesistenti o di recente manifestazione, i benefici ed i rischi del trattamento con anti-TNF devono essere valutati con attenzione prima di iniziare la terapia con infliximab. L'interruzione della terapia con infliximab deve essere presa in considerazione in caso di comparsa di queste patologie.

Neoplasie maligne e malattie linfoproliferative

Nelle fasi controllate degli studi clinici con medicinali inibitori del TNF è stato osservato un numero maggiore di casi di neoplasie maligne incluso linfoma tra i pazienti che avevano ricevuto un inibitore del TNF rispetto ai pazienti di controllo. Durante gli studi clinici effettuati con infliximab, in tutte le indicazioni approvate, l'incidenza di linfoma in pazienti trattati con infliximab era maggiore rispetto a quella attesa nella popolazione in generale, ma la frequenza di linfoma era rara. Nell'esperienza post-commercializzazione, sono stati riportati casi di leucemia in pazienti trattati con un antagonista del TNF. Vi è un rischio di base maggiore di sviluppare un linfoma e la leucemia in pazienti con artrite reumatoide affetti da una patologia infiammatoria molto attiva e di vecchia data che complica la valutazione del rischio.

In uno studio clinico esplorativo in cui si è valutato l'utilizzo di infliximab in pazienti con patologia polmonare cronica ostruttiva (*Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, COPD) di grado da moderato a severo, è stato segnalato un maggior numero di casi di neoplasie maligne in pazienti trattati con infliximab rispetto ai pazienti del gruppo di controllo. Tutti i pazienti erano forti fumatori. Occorre prestare attenzione nel valutare il trattamento di pazienti con maggior rischio di neoplasia maligna in quanto forti fumatori.

Sulla base delle attuali conoscenze, non si può escludere il rischio di sviluppare linfomi o neoplasie maligne in pazienti trattati con un inibitore del TNF (vedere paragrafo 4.8). Occorre prestare attenzione nel prendere in considerazione una terapia con inibitori del TNF in pazienti con anamnesi di neoplasia maligna o nel valutare un trattamento prolungato in pazienti che sviluppano una neoplasia maligna.

Si deve inoltre prestare attenzione in pazienti affetti da psoriasi e trattati ampiamente in precedenza con immunosoppressori o per periodi prolungati con PUVA.

Nell'esperienza dopo l'immissione in commercio, neoplasie maligne, di cui alcune fatali, sono state riportate tra i bambini, gli adolescenti e i giovani adulti (fino a 22 anni) trattati con medicinali inibitori del TNF (inizio della terapia ≤ 18 anni di età), incluso infliximab. Approssimativamente metà dei casi erano linfomi. Gli altri casi erano rappresentati da una varietà di diverse neoplasie maligne e includevano rare neoplasie maligne usualmente associate con l'immunosoppressione. Un rischio per lo sviluppo di neoplasie maligne in pazienti trattati con inibitori del TNF non può essere escluso.

Dopo l'immissione in commercio del medicinale sono stati segnalati casi di linfoma epatosplenico a cellule T (HSTCL, *Hepatosplenic T-cell lymphoma*) in pazienti trattati con agenti bloccanti il TNF, incluso infliximab. Questa rara forma di linfoma a cellule T ha un decorso estremamente aggressivo ed un esito solitamente fatale. Quasi tutti i pazienti avevano ricevuto un trattamento con AZA o 6-MP in in associazione o immediatamente prima di un bloccante del TNF. La grande maggioranza dei casi con infliximab si sono verificati in pazienti affetti da malattia di Crohn o colite ulcerosa e la maggior parte dei casi sono stati segnalati negli adolescenti o nei giovani adulti di sesso maschile. Il rischio potenziale dell'associazione di AZA o 6-MP e infliximab deve essere attentamente considerato. Non è possibile escludere un rischio di sviluppo del linfoma epatosplenico a cellule T in pazienti trattati con infliximab (vedere paragrafo 4.8).

Il melanoma e il carcinoma a cellule di Merkel sono stati riportati in pazienti sottoposti ad una terapia con un bloccante del TNF, compreso infliximab (vedere paragrafo 4.8). È raccomandato un esame periodico della pelle, in modo particolare per i pazienti con fattori di rischio per il cancro della pelle.

Uno studio di coorte retrospettivo basato su i dati dei registri sanitari nazionali svedesi ha riscontrato un aumento dell'incidenza di cancro della cervice uterina nelle donne con artrite reumatoide trattate con infliximab rispetto alle pazienti mai trattate con terapie biologiche o alla popolazione generale, comprese quelle di oltre 60 anni di età. Screening periodici devono proseguire nelle donne trattate con infliximab, comprese quelle di oltre 60 anni di età.

Tutti i pazienti con colite ulcerosa che presentano un maggior rischio di sviluppare displasia o carcinoma al colon (per esempio, pazienti con colite ulcerosa di lungo decorso o colangite sclerosante primaria) o che hanno una storia medica di displasia o di carcinoma del colon devono essere monitorati in rapporto a tale displasia a intervalli regolari, prima di iniziare la terapia e durante il corso della malattia. Questa valutazione deve includere una colonscopia e biopsie in accordo alle linee guida locali. I dati attuali non indicano che il trattamento con infliximab influenza il rischio di sviluppare displasia o tumore del colon.

Poiché non è stata stabilita la possibilità di un maggior rischio di sviluppare un tumore in pazienti in trattamento con infliximab con displasia di recente diagnosi, il rapporto rischio/beneficio del proseguimento della terapia nei singoli pazienti deve essere attentamente preso in considerazione dal medico.

<u>Insufficienza cardiaca</u>

Infliximab deve essere utilizzato con cautela in pazienti con insufficienza cardiaca lieve (classe I/II NYHA). I pazienti devono essere strettamente controllati e il trattamento con infliximab deve essere interrotto in pazienti che presentano nuovi sintomi od un peggioramento dei sintomi dell'insufficienza cardiaca (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

<u>Reazioni ematologiche</u>

In pazienti in trattamento con medicinali anti-TNF, compreso infliximab, sono stati segnalati casi di pancitopenia, leucopenia, neutropenia e trombocitopenia. Tutti i pazienti devono essere informati di rivolgersi immediatamente al medico nel caso sviluppassero segni o sintomi compatibili per discrasie ematiche (ad es. febbre persistente, ecchimosi, sanguinamento e pallore). L'interruzione della terapia con infliximab deve essere presa in considerazione in pazienti con confermate alterazioni

ematologiche significative.

Altri

L'esperienza in materia di sicurezza del trattamento con infliximab in pazienti sottoposti a interventi chirurgici, compresa l'artroplastica, è limitata. Qualora si pianifichi un intervento chirurgico deve essere presa in considerazione la lunga emivita di eliminazione di infliximab. Un paziente che richieda un intervento chirurgico nel corso di trattamento con infliximab, deve essere strettamente monitorato per l'aumentato rischio di infezioni e devono essere prese in considerazione appropriate misure.

Il fallimento nella risposta al trattamento per la malattia di Crohn può indicare la presenza di stenosi fibrotiche rigide che possono richiedere un trattamento chirurgico. Non ci sono evidenze cliniche che suggeriscono che infliximab peggiora o causa stenosi fibrotiche.

Popolazioni speciali

Anziani

L'incidenza di infezioni gravi in pazienti di 65 anni e oltre trattati con infliximab è stata superiore rispetto a quella in pazienti al di sotto dei 65 anni di età. Alcune di queste hanno avuto esito fatale. Deve essere posta particolare attenzione al rischio di infezione quando vengono trattati gli anziani (vedere paragrafo 4.8).

Popolazione pediatrica

Infezioni
Negli studi clinici, le infezioni sono state riportate con maggiore frequenza nelle popolazioni pediatriche rispetto a quelle adulte (vedere paragrafo 4.8).

Vaccinazioni
Si raccomanda che i pazienti pediatrici abbiano effettuato, ove possibile, tutte le vaccinazioni in accordo alle più recenti linee guida, prima di iniziare la terapia con Remsima. I pazienti pediatrici in terapia con infliximab possono ricevere vaccinazioni simultanee, ad eccezione dei vaccini vivi (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

Neoplasie maligne e disordini linfoproliferativi
Nell'esperienza post-commercializzazione, neoplasie maligne, di cui alcune fatali, sono state riportate tra i bambini, gli adolescenti e i giovani adulti (fino a 22 anni) trattati con medicinali inibitori del TNF (inizio della terapia ≤ 18 anni di età), incluso infliximab. Approssimativamente metà dei casi erano linfomi. Gli altri casi erano rappresentati da una varietà di diverse neoplasie maligne e includevano rare neoplasie maligne usualmente associate con l′immunosoppressione. Non può essere escluso un rischio per lo sviluppo di neoplasie maligne nei bambini e negli adolescenti trattati con inibitori del TNF.

Dopo l'immissione in commercio del medicinale sono stati segnalati casi di linfoma epatosplenico a cellule T in pazienti trattati con agenti bloccanti il TNF, incluso infliximab. Questa rara forma di linfoma a cellule T ha un decorso estremamente aggressivo ed un esito solitamente fatale. Quasi tutti i pazienti avevano ricevuto un trattamento con AZA o 6-MP in in associazione o immediatamente prima di un bloccante del TNF. La grande maggioranza dei casi con infliximab si sono verificati in pazienti affetti da malattia di Crohn o colite ulcerosa e la maggior parte dei casi sono stati segnalati negli adolescenti o nei giovani adulti di sesso maschile. Il rischio potenziale dell'associazione di AZA o 6-MP e infliximab deve essere attentamente considerato. Non è possibile escludere un rischio di sviluppo del linfoma epatosplenico a cellule T in pazienti trattati con infliximab (vedere paragrafo 4.8).

Eccipienti con effetto noto

Sorbitolo

Ogni ml di questo medicinale contiene 45 mg di sorbitolo (E420). I pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI) non devono assumere Remsima concentrato per soluzione per infusione. In pazienti affetti da HFI si sviluppa un'avversione spontanea per gli alimenti contenenti fruttosio, che può essere associata alla comparsa di sintomi (vomito, disturbi gastrointestinali, apatia, ritardo nella crescita e nell'aumento di peso). Pertanto, prima di somministrare Remsima concentrato per soluzione per infusione, è necessario raccogliere un'anamnesi dettagliata relativa ai sintomi dell'HFI di ciascun paziente. In caso di somministrazione involontaria e sospetto di intolleranza al fruttosio, l'infusione deve essere interrotta immediatamente, è necessario ripristinare il normale livello di glicemia e stabilizzare la funzionalità degli organi mediante terapia intensiva (vedere paragrafo 4.3).

Polisorbato 80

Questo medicinale contiene 1,3 mg di polisorbato 80 in ogni flaconcino da 100 mg, equivalente a 0,5 mg/mL, e 4,4 mg di polisorbato 80 in ogni flaconcino da 350 mg, equivalente a 0,5 mg/mL. I polisorbati possono causare reazioni allergiche. In caso di allergie note, consultare un medico.

Sodio

Remsima contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”. Tuttavia, Remsima viene diluito utilizzando una soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per infusione. Ciò deve essere preso in considerazione in pazienti che seguono una dieta con regime controllato di sodio (vedere paragrafo 6.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione

Non sono stati effettuati studi d’interazione.

Ci sono indicazioni che l'uso concomitante di metotrexato e altri immunomodulatori in pazienti affetti da artrite reumatoide, artrite psoriasica e malattia di Crohn riduca la formazione di anticorpi contro l'infliximab ed aumenti le concentrazioni plasmatiche di infliximab. Tuttavia i risultati non sono certi a causa dei limiti dei metodi utilizzati per il dosaggio di infliximab e degli anticorpi contro infliximab nel siero.

Non sembra che i corticosteroidi alterino la farmacocinetica di infliximab in modo clinicamente rilevante.

Non è raccomandata l’associazione di infliximab con altre terapie biologiche usate per trattare le stesse condizioni di infliximab, compresi anakinra e abatacept, (vedere paragrafo 4.4).

È raccomandato che i vaccini vivi non vengano somministrati contemporaneamente a infliximab. È inoltre raccomandato che i vaccini vivi non vengano somministrati ai lattanti dopo l'esposizione *in utero* a infliximab per 12 mesi dopo la nascita. Se i livelli sierici di infliximab non sono rilevabili nel lattante o la somministrazione di infliximab è stata limitata al primo trimestre di gravidanza, la somministrazione di un vaccino vivo può essere considerata più precocemente, se vi è un chiaro beneficio clinico per il singolo lattante (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione di un vaccino vivo a un lattante in allattamento mentre la madre sta ricevendo infliximab non è raccomandata a meno che i livelli sierici di infliximab del lattante siano non rilevabili (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

Gli agenti terapeutici infettivi non devono essere somministrati contemporaneamente a infliximab (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono considerare l'uso di un adeguato metodo contraccettivo per prevenire la gravidanza e continuarne l'uso per almeno 6 mesi dopo l'ultima somministrazione di infliximab.

Gravidanza

Un numero moderato di dati raccolti in modo prospettico, su pazienti in gravidanza esposte a infliximab con esiti noti su nati vivi, delle quali circa 1.100 esposte durante il primo trimestre, non ha evidenziato un aumento del tasso di malformazione nel neonato.

Sulla base di uno studio osservazionale condotto in nord Europa, è stato osservato un aumentato rischio (OR, IC 95%; valore p) per la sezione C (1,50, 1,14-1,96; p = 0,0032), di nascita pretermine (1,48, 1,05-2,09; p = 0,024), di nati piccoli per età gestazionale (2,79, 1,54-5,04; p = 0,0007) e di basso peso alla nascita (2,03, 1,41-2,94; p = 0,0002) in donne esposte a infliximab durante la gravidanza (con o senza immunomodulatori/corticosteroidi, 270 gravidanze) rispetto alle donne esposte solamente a immunomodulatori e/o corticosteroidi (6.460 gravidanze). Il potenziale contributo dell'esposizione a infliximab e/o la severità della malattia di base in questi esiti non è chiara.

A causa dell'inibizione del $TNF_{\alpha,}$ infliximab somministrato durante la gravidanza può alterare le normali risposte immunitarie del neonato. In uno studio di tossicità sullo sviluppo effettuato sul topo, utilizzando un anticorpo analogo che inibisce selettivamente la funzionalità del TNF_{α} del topo, non è stata riscontrata né tossicità materna, né embriotossicità, né teratogenicità (vedere paragrafo 5.3).

L'esperienza clinica disponibile è limitata. Infliximab deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se chiaramente necessario.

Infliximab passa attraverso la placenta ed è stato rilevato nel siero dei lattanti fino a 12 mesi dopo la nascita. Dopo l'esposizione *in utero* a infliximab, i lattanti possono avere un rischio più elevato di infezione, compresa un'infezione disseminata grave che può avere un esito fatale. La somministrazione di vaccini vivi (ad es.il vaccino BCG) a lattanti esposti *in utero* a infliximab non è raccomandata per almeno 12 mesi dopo la nascita (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Se i livelli sierici di infliximab non sono rilevabili nel lattante o la somministrazione di infliximab è stata limitata al primo trimestre di gravidanza, la somministrazione di un vaccino vivo può essere considerata più precocemente, se vi è un chiaro beneficio clinico per il singolo lattante. Sono stati segnalati anche casi di agranulocitosi (vedere paragrafo 4.8).

Allattamento

Dati limitati provenienti dalla letteratura pubblicata indicano che sono stati rilevati bassi livelli di infliximab nel latte materno a concentrazioni fino al 5 % del livello del siero materno. Infliximab è stato rilevato anche nel siero del lattante dopo esposizione ad infliximab attraverso il latte materno. Mentre si prevede che l'esposizione sistemica in un lattante in allattamento sia bassa poichè infliximab è ampiamente degradato nel tratto gastrointestinale, la somministrazione di vaccini vivi a un lattante in allattamento mentre la madre sta ricevendo infliximab non è raccomandata a meno che i livelli sierici di infliximab del lattante siano non rilevabili. L'uso di infliximab può essere preso in considerazione durante l'allattamento.

Fertilità

Sono disponibili dati preclinici insufficienti per trarre conclusioni sugli effetti di infliximab sulla fertilità e sulla funzione riproduttiva generale (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Remsima può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. A seguito della somministrazione di infliximab si possono avere dei capogiri (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'infezione delle vie aeree superiori è stata la più comune reazione avversa (ADR) riportata negli studi clinici, riscontrata nel 25,3% dei pazienti trattati con infliximab rispetto al 16,5% dei pazienti di controllo. Le più gravi ADR associate all'uso degli inibitori del TNF, riportate per infliximab, includono riattivazione del virus HBV, insufficienza cardiaca congestizia (CHF, *Congestive Heart Failure*), infezioni gravi (incluse sepsi, infezioni opportunistiche e TB), malattia da siero (reazioni di ipersensibilità ritardata), reazioni ematologiche, lupus eritematoso sistemico/sindrome simil-lupus, malattie demielinizzanti, eventi epatobiliari, linfoma, HSTCL, leucemia, carcinoma a cellule di Merkel, melanoma, neoplasia maligna pediatrica, sarcoidosi/reazione di tipo sarcoide, ascesso intestinale o perianale (nella malattia di Crohn) e gravi reazioni all'infusione (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Nella Tabella 1 sono elencate le ADR segnalate in corso di studi clinici, così come le reazioni avverse, alcune con esito fatale, riportate dopo la commercializzazione. Nell′ambito della Classificazione per Sistemi e Organi, le reazioni avverse sono elencate in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All′interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1
Reazioni avverse in corso di studi clinici e dopo la commercializzazione

Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Infezione virale (es. influenza, infezione da herpes virus, COVID-19*).
Comune:	Infezioni batteriche (es. sepsi, cellulite, ascesso).
Non comune:	Tubercolosi, infezioni fungine (es. candidiasi, onicomicosi).
Raro:	Meningite, infezioni opportunistiche (quali infezioni fungine invasive [pneumocistosi, istoplasmosi, aspergillosi, coccidioidomicosi, criptococcosi, blastomicosi] infezioni batteriche [micobatterica atipica, listeriosi, salmonellosi], e infezioni virali [citomegalovirus]), infezioni parassitarie, riattivazione di epatite B.
Non nota:	Infezione breakthrough dopo vaccinazione (dopo l'esposizione *in utero* a infliximab)**.
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	
Raro:	Linfoma, linfoma non-Hodgkin, malattia di Hodgkin, leucemia, melanoma, tumore della cervice uterina.
Non nota:	Linfoma epatosplenico a cellule T- (essenzialmente pazienti adolescenti e giovani adulti maschi con malattia di Crohn e colite ulcerosa), carcinoma a cellule di Merkel, sarcoma di Kaposi.

Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune:	Neutropenia, leucopenia, anemia, linfoadenopatia.
Non comune:	Trombocitopenia, linfopenia, linfocitosi.
Raro:	Agranulocitosi (compresi i lattanti esposti *in utero* a infliximab), porpora trombotica trombocitopenica, pancitopenia, anemia emolitica, porpora trombocitopenica idiopatica.
Disturbi del sistema immunitario	
Comune:	Sintomo di allergia respiratoria.
Non comune:	Reazione anafilattica, sindrome simil-lupus, malattia da siero o reazione simil-malattia da siero.
Raro:	Shock anafilattico, vasculite, reazione simil- sarcoide.
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Non comune:	Dislipidemia.
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Depressione, insonnia.
Non comune:	Amnesia, ansia, confusione, sonnolenza, nervosismo.
Raro:	Apatia.
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Cefalea.
Comune:	Vertigine, capogiro, ipoestesia, parestesia.
Non comune:	Crisi epilettica, neuropatia.
Raro:	Mielite trasversa, malattie demielinizzanti del sistema nervoso centrale (malattia simil-sclerosi multipla e neurite ottica), malattie demielinizzanti periferiche (come la sindrome di Guillain-Barré, le polineuropatie infiammatorie demielinizzanti croniche e le neuropatie motorie multifocali).
Non nota:	Accidenti cerebrovascolari in stretta associazione temporale con l'infusione.
Patologie dell'occhio	
Comune:	Congiuntivite.
Non comune:	Cheratite, edema periorbitale, orzaiolo.
Raro:	Endoftalmite.
Non nota:	Perdita transitoria della vista che si manifesta durante o entro 2 ore dall'infusione.
Patologie cardiache	
Comune:	Tachicardia, palpitazioni.
Non comune:	Insufficienza cardiaca (nuova insorgenza o peggioramento), aritmia, sincope, bradicardia.
Raro:	Cianosi, versamento pericardico.
Non nota:	Ischemia miocardica/infarto miocardico.
Patologie vascolari	
Comune:	Ipotensione, ipertensione, ecchimosi, vampate di calore, rossore.
Non comune:	Ischemia periferica, tromboflebite, ematoma.
Raro:	Insufficienza circolatoria, petecchie, vasospasmo.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune:	Infezione delle alte vie respiratorie, sinusite.
Comune:	Infezione delle basse vie respiratorie (es. bronchite, polmonite), dispnea, epistassi.
Non comune:	Edema polmonare, broncospasmo, pleurite, versamento pleurico.
Raro:	Malattie polmonari interstiziali (incluse malattie rapidamente progressive, fibrosi polmonare e polmonite).

Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Dolore addominale, nausea.
Comune:	Emorragia gastrointestinale, diarrea, dispepsia, reflusso gastroesofageo, stipsi.
Non comune:	Perforazione intestinale, stenosi intestinale, diverticolite, pancreatite, cheilite.
Patologie epatobiliari	
Comune:	Funzione epatica anormale, transaminasi aumentate.
Non comune:	Epatite, danno epatocellulare, colecistite.
Raro:	Epatite autoimmune, itterizia.
Non nota:	Insufficienza epatica.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	Nuova insorgenza o aggravamento di psoriasi, inclusa la forma pustolosa (essenzialmente palmo-plantare), orticaria, eruzione cutanea, prurito, iperidrosi, cute secca, dermatite micotica, eczema, alopecia.
Non comune:	Eruzione bollosa, seborrea, rosacea, papilloma cutaneo, ipercheratosi, anomala pigmentazione della cute.
Raro:	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, foruncolosi, dermatosi bollosa da IgA lineari (LABD), pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), reazioni lichenoidi
Non nota:	Peggioramento dei sintomi di dermatomiosite.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune:	Artralgia, mialgia, dolore dorsale.
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Infezione delle vie urinarie.
Non comune:	Pielonefrite.
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune:	Vaginite.
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Reazioni correlate all'infusione, dolore.
Comune:	Dolore toracico, stanchezza, febbre, reazioni al sito di iniezione, brividi, edema.
Non comune:	Guarigione compromessa.
Raro:	Lesione granulomatosa.
Esami diagnostici	
Non comune:	Autoanticorpo positivo, peso aumentato[1].
Raro:	Alterazioni del fattore del complemento.

* COVID-19 è stato osservato con Remsima somministrato per via sottocutanea

**compresa la tubercolosi bovina (infezione disseminata da BCG), vedere paragrafo 4.4

[1] Al mese 12 del periodo di controllo per gli studi clinici sugli adulti in tutte le indicazioni, l'aumento di peso mediano è stato di 3,50 kg per i soggetti trattati con infliximab vs. 3,00 kg per i soggetti trattati con placebo. L'aumento di peso mediano per le indicazioni relative alle malattie infiammatorie intestinali è stato di 4,14 kg per i soggetti trattati con infliximab vs. 3,00 kg per i soggetti trattati con placebo e l'aumento di peso mediano per le indicazioni reumatologiche è stato di 3,40 kg per i soggetti trattati con infliximab vs. 3,00 kg per i soggetti trattati con placebo.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Reazioni correlate all'infusione

Negli studi clinici, una reazione correlata all'infusione è stata definita come qualsiasi evento avverso verificatosi durante l'infusione o entro 1 ora dopo l'infusione. Negli studi clinici di fase III, il 18% dei pazienti trattati con infliximab rispetto al 5% dei pazienti trattati con placebo, ha presentato una reazione correlata all'infusione. Nel complesso, una più elevata proporzione di pazienti, che ha ricevuto la monoterapia con infliximab, ha presentato una reazione correlata con l'infusione rispetto ai pazienti che hanno ricevuto infliximab in associazione con immunomodulatori. Circa il 3% dei

pazienti ha interrotto il trattamento a causa delle reazioni correlate all'infusione e tutti i pazienti si sono ristabiliti con o senza terapia medica. Dei pazienti trattati con infliximab che avevano una reazione all'infusione durante il periodo d'induzione, fino alla settimana 6, il 27% manifestava una reazione all'infusione durante il periodo di mantenimento, tra la settimana 7 e la settimana 54. Dei pazienti che non hanno avuto una reazione all'infusione durante il periodo d'induzione, il 9% ha manifestato una reazione all'infusione durante il periodo di mantenimento.

In uno studio clinico in pazienti con artrite reumatoide (ASPIRE), le infusioni venivano somministrate nell'arco di 2 ore per le prime 3 infusioni. La durata delle infusioni successive poteva essere ridotta a non meno di 40 minuti in pazienti che non avevano manifestato reazioni gravi all'infusione. In questo studio, il sessantasei per cento dei pazienti (686 su 1040) ha ricevuto almeno una infusione abbreviata della durata di 90 minuti o inferiore e il 44% dei pazienti (454 su 1040) ha ricevuto almeno una infusione abbreviata della durata di 60 minuti o inferiore. In pazienti trattati con infliximab che hanno ricevuto almeno una infusione abbreviata, le reazioni correlate all'infusione si sono verificate nel 15% dei pazienti e gravi reazioni all'infusione si sono verificate nello 0,4% dei pazienti.

In uno studio clinico in pazienti con la malattia di Crohn (SONIC), sono state riscontrate reazioni correlate all'infusione nel 16,6% (27/163) dei pazienti che ricevevano infliximab in monoterapia, nel 5% (9/179) dei pazienti che ricevevano infliximab in associazione con AZA e nel 5,6% (9/161) dei pazienti in trattamento con AZA in monoterapia. Una reazione grave all'infusione (< 1%) si è verificata in un paziente in monoterapia con infliximab.

Nel periodo successivo alla commercializzazione, sono stati associati alla somministrazione di infliximab, dei casi di reazioni anafilattiche, come l'edema di laringe/faringe e severo broncospasmo e crisi epilettica (vedere paragrafo 4.4). Sono stati riportati casi di perdita transitoria della vista che si manifestano durante o entro 2 ore dall'infusione di infliximab. Sono stati riportati eventi (alcuni ad esito fatale) di ischemia miocardica/infarto miocardico e aritmia, alcuni in stretta associazione temporale con l'infusione di infliximab; sono stati riportati anche accidenti cerebrovascolari in stretta associazione temporale con l'infusione di infliximab.

Reazioni all'infusione successive alla risomministrazione di infliximab

È stato disegnato uno studio clinico in pazienti con psoriasi da moderata a severa per valutare l'efficacia e la sicurezza della terapia di mantenimento a lungo termine, in confronto con il ritrattamento con un regime di induzione di infliximab (massimo di quattro infusioni a 0, 2, 6 e 14 settimane) successivo al peggioramento della malattia. I pazienti non ricevevano alcuna terapia immunosoppressiva concomitante. Nel braccio di ritrattamento, il 4% (8/219) dei pazienti ha avuto esperienze di reazioni gravi all'infusione, verso < 1% (1/222) osservato nella terapia di mantenimento. La maggioranza delle reazioni gravi all'infusione si verificava durante la seconda infusione alla settimana 2. L'intervallo tra l'ultima dose di mantenimento e la prima dose di re-induzione variava tra 35-231 giorni. I sintomi comprendevano, ma non erano limitati a, dispnea, orticaria, edema facciale e ipotensione. In tutti i casi, il trattamento con infliximab è stato interrotto e/o un altro trattamento è stato adottato con la completa risoluzione dei segni e dei sintomi.

Ipersensibilità ritardata

Negli studi clinici, le reazioni di ipersensibilità ritardata non sono state comuni e si sono verificate dopo intervalli di tempo senza somministrazione di infliximab inferiori ad 1 anno. Negli studi sulla psoriasi, si sono verificate precocemente reazioni di ipersensibilità ritardata in corso di trattamento. Segni e sintomi includevano mialgia e/o artralgia con febbre e/o eruzione cutanea, con alcuni pazienti che presentavano prurito, edema facciale, alla mano o alle labbra, disfagia, orticaria, mal di gola e cefalea.

Non sono disponibili dati sufficienti sull'incidenza di reazioni di ipersensibilità ritardata dopo intervalli di tempo senza somministrazione di infliximab superiori ad 1 anno, ma i dati, pur in numero limitato, derivanti dagli studi clinici suggeriscono un aumento del rischio di ipersensibilità ritardata

all'aumento della durata degli intervalli di tempo senza somministrazione di infliximab (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio clinico della durata di 1 anno con infusioni ripetute in pazienti con malattia di Crohn (studio ACCENT I), l'incidenza di reazioni derivanti dallo sviluppo di reazioni simili alla malattia da siero è stata del 2,4%.

Immunogenicità

I pazienti che avevano sviluppato anticorpi verso infliximab manifestavano con maggiore probabilità reazioni derivanti dall'infusione (con una frequenza approssimativamente di 2-3 volte superiore). L'uso concomitante di agenti immunosoppressori è sembrato ridurre la frequenza delle reazioni correlate all'infusione.
In studi clinici nei quali sono state somministrate dosi singole e multiple di infliximab comprese tra 1 e 20 mg/kg, sono stati riscontrati anticorpi verso infliximab nel 14% dei pazienti sottoposti ad una qualsiasi terapia immunosoppressiva, e nel 24% dei pazienti senza terapia immunosoppressiva. L'8% dei pazienti con artrite reumatoide trattati ripetutamente con il dosaggio raccomandato e con metotrexato hanno sviluppato anticorpi verso infliximab. In pazienti con artrite psoriasica trattati al dosaggio di 5 mg/kg con o senza metotrexato, si sono sviluppati anticorpi complessivamente nel 15% dei pazienti (nel 4% dei pazienti che ricevevano metotrexato e nel 26% di pazienti che non ricevevano metotrexato al basale). In pazienti con malattia di Crohn che hanno ricevuto il trattamento di mantenimento mediamente il 3,3% dei pazienti che ricevevano immunosoppressori e il 13,3% dei pazienti che non ricevevano immunosoppressori ha sviluppato anticorpi contro infliximab. L'incidenza di anticorpi era di 2-3 volte superiore per i pazienti trattati episodicamente. A causa di limiti metodologici, un test negativo non ha escluso la presenza di anticorpi verso infliximab. Alcuni pazienti che hanno sviluppato titoli elevati di anticorpi verso infliximab hanno presentato una efficacia ridotta. In pazienti affetti da psoriasi e trattati con infliximab in regime di mantenimento, in assenza di trattamento concomitante con immunomodulatori, circa il 28% ha sviluppato anticorpi verso infliximab (vedere paragrafo 4.4: "Reazioni all'infusione e ipersensibilità").

Infezioni

In pazienti in trattamento con infliximab sono state osservate tubercolosi, infezioni batteriche, incluse sepsi e polmonite, infezioni micotiche invasive, virali e altre infezioni opportunistiche. Alcune di queste infezioni hanno avuto esito fatale. Le infezioni opportunistiche più frequentemente riportate con una percentuale di mortalità > 5% includono pneumocistosi, candidiasi, listeriosi e aspergillosi (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi clinici, il 36% dei pazienti trattati con infliximab è stato trattato per infezioni, rispetto al 25% dei pazienti trattati con placebo.

In studi clinici sull'artrite reumatoide, l'incidenza di infezioni gravi inclusa la polmonite era maggiore in pazienti trattati con infliximab e metotrexato rispetto a quelli trattati con il solo metotrexato, specialmente a dosi di 6 mg/kg o superiori (vedere paragrafo 4.4).

Tra le segnalazioni spontanee riportate nel periodo successivo alla commercializzazione, le infezioni sono la reazione avversa grave più comune. Alcuni dei casi hanno avuto un esito fatale. Quasi il 50% dei decessi riportati è stato associato ad infezione. Sono stati riportati casi di tubercolosi, talvolta fatali, inclusi casi di tubercolosi miliare e di tubercolosi a localizzazione extrapolmonare (vedere paragrafo 4.4).

Neoplasie maligne e malattie linfoproliferative

In studi clinici effettuati con infliximab in cui sono stati trattati 5.780 pazienti, rappresentanti 5.494 anni-paziente, sono stati rilevati 5 casi di linfomi e 26 casi di neoplasie diverse dal linfoma, rispetto a nessun caso di linfoma e 1 caso di neoplasia diversa da linfoma osservati nei 1.600 pazienti trattati con placebo rappresentanti 941 anni-paziente.

In studi clinici di sicurezza a lungo termine fino a 5 anni effettuati con infliximab, rappresentanti 6.234 anni-paziente (3.210 pazienti), sono stati riportati 5 casi di linfoma e 38 casi di neoplasie diverse dal linfoma.

Sono stati anche riportati casi di neoplasie maligne, incluso il linfoma, durante il periodo di commercializzazione (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio clinico esplorativo che ha coinvolto pazienti con COPD di grado da moderato a severo che erano o fumatori o ex fumatori, 157 pazienti adulti sono stati trattati con infliximab a dosi simili a quelle usate nella artrite reumatoide e nella malattia di Crohn. Nove di questi pazienti hanno sviluppato neoplasie maligne, incluso 1 linfoma. La durata mediana di un *follow-up* è stata di 0,8 anni (incidenza 5,7% [95% IC 2,65%-10,6%]. È stato riportato un caso di neoplasia maligna tra i 77 pazienti del gruppo di controllo (durata mediana di *follow-up* 0,8 anni; incidenza 1,3% [95% IC 0,03%-7,0%]). La maggioranza di tali neoplasie maligne riguardava il polmone o la testa e il collo.

Uno studio di coorte retrospettivo basato sulla popolazione ha riscontrato un aumento dell'incidenza di tumore della cervice uterina nelle donne con artrite reumatoide trattate con infliximab rispetto alle pazienti mai trattate con terapie biologiche o alla popolazione generale, comprese quelle di oltre 60 anni di età (vedere paragrafo 4.4).

In aggiunta, successivamente alla commercializzazione sono stati segnalati casi di linfoma epatosplenico a cellule T in pazienti trattati con infliximab, la grande maggioranza dei casi si sono verificati in pazienti affetti da malattia di Crohn e colite ulcerosa, la maggior parte dei pazienti erano adolescenti o giovani adulti di sesso maschile (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza cardiaca

In uno studio di fase II avente lo scopo di valutare infliximab nella CHF è stata evidenziata una più elevata incidenza di mortalità dovuta al peggioramento dell'insufficienza cardiaca in pazienti trattati con infliximab in particolare in quelli trattati con la dose più elevata di 10 mg/kg (cioè il doppio della dose massima approvata). In questo studio, 150 pazienti con CHF di classe III e IV NYHA (frazione di eiezione ventricolare sinistra ≤ 35%), sono stati trattati con 3 infusioni di infliximab 5 mg/kg, 10 mg/kg, o placebo in un periodo di 6 settimane. A 38 settimane, 9 dei 101 pazienti trattati con infliximab (2 a 5 mg/kg e 7 a 10 mg/kg), sono deceduti mentre si è verificato un caso di decesso tra i 49 pazienti trattati con placebo.

Durante il periodo di commercializzazione sono stati riportati, in pazienti trattati con infliximab, casi di peggioramento dell'insufficienza cardiaca, con e senza fattori scatenanti identificabili. Durante il periodo di commercializzazione sono stati inoltre riportati casi di insufficienza cardiaca di nuova insorgenza, inclusa insufficienza cardiaca in pazienti senza pre-esistenti malattie cardiovascolari note. Alcuni di questi pazienti erano di età inferiore ai 50 anni.

Eventi epatobiliari

Negli studi clinici si sono osservati aumenti lievi o moderati di ALT e AST in pazienti in trattamento con infliximab senza evoluzione verso un danno epatico severo. Sono stati osservati aumenti di ALT ≥ 5 x Limiti Superiori alla Norma (ULN) (vedere tabella 2). Sono stati osservati aumenti di aminotransferasi (più comuni di ALT che di AST) in una maggior proporzione di pazienti in trattamento con infliximab che nei gruppi di controllo, sia quando infliximab veniva somministrato in monoterapia sia quando veniva somministrato in associazione con altri medicinali immunosoppressivi. La gran parte delle anomalie relative alle aminotransferasi erano transitorie; comunque in un numero ridotto di pazienti si sono verificati aumenti prolungati. In generale i pazienti che hanno sviluppato aumenti di ALT e AST erano asintomatici e le anomalie diminuivano o si risolvevano o proseguendo o interrompendo il trattamento con infliximab o cambiando la terapia concomitante. Durante il periodo

di sorveglianza post commercializzazione sono stati segnalati casi di itterizia ed epatite, alcuni con caratteristiche di epatite autoimmune, in pazienti in trattamento con infliximab (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 2
Numero di pazienti con aumentata attività di ALT negli studi clinici

Indicazione	Numero di pazienti[3]		Follow-up medio (settimane)[4]		≥ 3 x ULN		≥ 5 x ULN	
	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab
Artrite reumatoide[1]	375	1087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Malattia di Crohn[2]	324	1034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Malattia di Crohn pediatrica	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4%	N/A	1,5%
Colite ulcerosa	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Colite ulcerosa pediatrica	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7%	N/A	1,7%
Spondilite anchilosante	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Artrite psoriasica	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Psoriasi a placche	281	1175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

1 I pazienti nel gruppo placebo hanno ricevuto metotrexato mentre i pazienti nel gruppo infliximab hanno ricevuto sia infliximab che metotrexato.
2 I pazienti del gruppo placebo nei 2 studi di Fase III sulla malattia di Crohn, ACCENT I e ACCENT II, hanno ricevuto una dose iniziale di 5 mg/kg di infliximab all'inizio dello studio e placebo nella fase di mantenimento. I pazienti che sono stati randomizzati nel gruppo di mantenimento con placebo e successivamente passati a infliximab, sono stati inclusi nel gruppo di infliximab nell'analisi delle ALT. Nello studio di Fase IIIb sulla malattia di Crohn, SONIC, i pazienti nel braccio placebo hanno ricevuto AZA 2,5 mg/kg/die come controllo attivo, in aggiunta alle infusioni di infliximab placebo.
3 Numero di pazienti valutati per ALT.
4 Il follow-up medio è basato sui pazienti trattati.

Anticorpi antinucleari (ANA)/anticorpi anti-DNA a doppia elica (dsDNA)

Circa metà dei pazienti trattati in studi clinici con infliximab che erano ANA negativi al basale sono diventati ANA positivi durante lo studio, rispetto a circa un quinto dei pazienti trattati con placebo. Anticorpi anti-dsDNA sono stati recentemente rilevati in circa il 17% dei pazienti trattati con infliximab rispetto allo 0% dei pazienti trattati con placebo. Nell'ultima valutazione, il 57% dei pazienti trattati con infliximab è rimasto positivo agli anticorpi anti-dsDNA. Comunque, segnalazioni di sindromi lupus e lupus simili restano non frequenti (vedere paragrafo 4.4).

Popolazione pediatrica

Pazienti con artrite reumatoide giovanile

Infliximab è stato studiato in uno studio clinico che ha coinvolto 120 pazienti (intervallo di età: 4-17 anni) con artrite reumatoide giovanile in fase attiva indipendentemente dall'utilizzo di metotrexato. I pazienti erano trattati con 3 o 6 mg/kg di infliximab come regime di induzione a 3 dosaggi (settimana 0, 2, 6 o settimana 14,16, 20 rispettivamente) seguite da una terapia di mantenimento ogni 8 settimane, in associazione con metotrexato.

Reazioni all'infusione
Le reazioni all'infusione si sono verificate nel 35% dei pazienti con artrite reumatoide giovanile che ricevevano 3 mg/kg rispetto al 17,5% dei pazienti che ricevevano 6 mg/kg. Nel gruppo infliximab

3 mg/kg, 4 su 60 pazienti hanno presentato una grave reazione all'infusione e 3 pazienti hanno riportato una possibile reazione anafilattica (2 delle quali erano comprese nelle gravi reazioni all'infusione). Nel gruppo che riceveva 6 mg/kg, 2 su 57 pazienti hanno mostrato una grave reazione all'infusione, uno dei quali ha avuto una possibile reazione anafilattica (vedere paragrafo 4.4).

Immunogenicità
Il 38% dei pazienti che ricevevano 3 mg/kg ha sviluppato anticorpi verso infliximab rispetto al 12% dei pazienti che ricevevano 6 mg/kg. I titoli di anticorpi erano notevolmente superiori nel gruppo che riceveva 3 mg/kg rispetto a quello che riceveva 6 mg/kg.

Infezioni
Si sono verificate infezioni nel 68% (41/60) dei bambini che ricevevano 3 mg/kg per 52 settimane, nel 65% (37/57) dei bambini che ricevevano 6 mg/kg di infliximab per 38 settimane e nel 47% (28/60) dei bambini che ricevevano placebo per 14 settimane (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti pediatrici con malattia di Crohn

Le seguenti reazioni avverse sono state riportate più comunemente in pazienti pediatrici affetti da malattia di Crohn inclusi nello studio REACH (vedere paragrafo 5.1) che in pazienti adulti con malattia di Crohn: anemia (10,7%), sangue nelle feci (9,7%), leucopenia (8,7%), vampate di calore con arrossamento cutaneo (8,7%), infezioni virali (7,8%), neutropenia (6,8%), infezioni batteriche (5,8%) e reazioni allergiche coinvolgenti il tratto respiratorio (5,8%). Inoltre, sono state riportate fratture ossee (6,8%), tuttavia, non è stata stabilita un'associazione causale. Altre particolari considerazioni sono riportate di seguito.

Reazioni correlate all'infusione
Il 17,5% dei pazienti randomizzati nello studio REACH ha avuto esperienza di 1 o più reazioni all'infusione. Non sono stati segnalati casi gravi di reazioni all'infusione e 2 soggetti nello studio REACH hanno sviluppato reazioni anafilattiche non gravi.

Immunogenicità
Anticorpi anti infliximab sono stati rilevati in 3 (2,9%) dei pazienti pediatrici.

Infezioni
Nello studio REACH infezioni sono state riportate nel 56,3% dei soggetti randomizzati trattati con infliximab. Le infezioni sono state riportate con maggior frequenza nei soggetti che hanno ricevuto le infusioni ogni 8 settimane rispetto a quelli trattati ogni 12 settimane (73,6% e 38,0% rispettivamente), mentre le infezioni gravi sono state riportate in 3 soggetti nel gruppo di mantenimento trattato ogni 8 settimane e in 4 soggetti nel gruppo trattato ogni 12 settimane. Le infezioni riportate più comunemente sono state infezione delle alte vie respiratorie e faringite. L'ascesso era, tra le infezioni gravi, quello più comune. Sono stati riportati 3 casi di polmonite (1 grave) e 2 casi di herpes zoster (entrambi non gravi).

Pazienti pediatrici con colite ulcerosa

Complessivamente, le reazioni avverse riportate nello studio in pazienti pediatrici con colite ulcerosa (C0168T72) sono state generalmente in linea con quelle riportate negli studi in pazienti adulti con colite ulcerosa (ACT 1 e ACT 2). Nello studio C0168T72, le reazioni avverse più comuni sono state infezione del tratto respiratorio superiore, faringite, dolore addominale, febbre, e cefalea. L'evento avverso più comune è stato un peggioramento della colite ulcerosa, la cui incidenza è stata più alta in pazienti trattati ogni 12 settimane rispetto a quelli trattati ogni 8 settimane.

Reazioni correlate all'infusione
Complessivamente, 8 (13,3%) dei 60 pazienti trattati hanno riportato una o più reazioni all'infusione, con 4 dei 22 pazienti (18,2%) nel gruppo di mantenimento trattato ogni 8 settimane e 3 dei 23 pazienti (13,0%) nel gruppo di mantenimento trattato ogni 12 settimane. Non sono state riportate reazioni serie all'infusione. Tutte le reazioni all'infusione sono state di intensità lieve o moderata.

Immunogenicità
Anticorpi anti infliximab sono stati rilevati in 4 (7,7%) dei pazienti fino alla settimana 54.

Infezioni
Le infezioni sono state riportate in 31 (51,7%) dei 60 pazienti trattati nello studio C0168T72 e 22 (36,7%) hanno richiesto un trattamento antimicrobico orale o parenterale. La proporzione dei pazienti con infezioni nello studio C0168T72 è stata simile a quella dello studio nella malattia di Crohn pediatrica (REACH) ma più alta rispetto alla proporzione negli studi in pazienti adulti con colite ulcerosa (ACT 1 e ACT 2). L'incidenza globale delle infezioni nello studio C0168T72 è stata di 13/22 (59%) nel gruppo di mantenimento trattato ogni 8 settimane e di 14/23 (60,9%) nel gruppo di mantenimento trattato ogni 12 settimane. L'infezione del tratto respiratorio superiore (7/60 [12%]) e la faringite (5/60 [8%]) sono state le infezioni del sistema respiratorio riportate più frequentemente. Infezioni serie sono state riportate nel 12% (7/60) di tutti i pazienti trattati.

In questo studio, ci sono stati più pazienti nel gruppo di età da 12 a 17 anni rispetto al gruppo di età da 6 a 11 anni (45/60 [75,0%]) vs.15/60 [25,0%]). Sebbene il numero dei pazienti in ogni sottogruppo fosse troppo piccolo per fare qualsiasi conclusione definitiva riguardo all'effetto dell'età sugli eventi relativi alla sicurezza, c'è stata una più alta proporzione di pazienti con eventi avversi gravi e interruzione del trattamento causati da eventi avversi nel gruppo con età più bassa rispetto al gruppo con età più elevata. Sebbene la proporzione di pazienti con infezioni fosse anche più alta nel gruppo con età più bassa, per le infezioni gravi, le proporzioni nei due gruppi erano simili. La proporzione globale degli eventi avversi e delle reazioni all'infusione erano simili tra i gruppi di età da 6 a 11 anni e da 12 a 17 anni.

Esperienza post-commercializzazione

La segnalazione spontanea nel periodo post-commercializzazione di gravi reazioni avverse in pazienti pediatrici includeva neoplasie maligne, tra le quali linfoma epatosplenico a cellule T, alterazione transitoria degli enzimi epatici, sindromi simil-lupus e positività agli autoanticorpi (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Altre popolazioni speciali

Anziani

Negli studi clinici sull'artrite reumatoide, l'incidenza delle infezioni gravi era maggiore in pazienti trattati con infliximab più metotrexato di 65 anni e oltre (11,3%) rispetto a quella in pazienti al di sotto dei 65 anni di età (4,6%). In pazienti trattati con solo metotrexato, l'incidenza delle infezioni gravi era del 5,2% in pazienti di 65 anni ed oltre in confronto al 2,7% in pazienti al di sotto dei 65 anni (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. Sono state somministrate dosi singole fino ad un massimo di 20 mg/kg senza effetti tossici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa), codice ATC: L04AB02

Remsima è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: https://www.ema.europa.eu.

Meccanismo d'azione

Infliximab è un anticorpo chimerico, umano-murino, monoclonale, che si lega con alta affinità sia alla forma solubile che a quella trans-membrana del TNF_{α}, ma non alla linfotossina α (TNF_{β}).

Effetti farmacodinamici

Infliximab inibisce *in vitro* l'attività del TNF_{α} in un ampio intervallo di dosaggi biologici. Infliximab preveniva la malattia nei topi transgenici che sviluppano poliartrite come conseguenza della espressione essenziale del TNF_{α} umano, e quando somministrato dopo l'insorgenza della malattia consentiva la regressione delle erosioni articolari. *In vivo,* infliximab forma rapidamente complessi stabili con il TNF_{α} umano, processo che porta alla perdita di attività biologica del TNF_{α}.

Sono state rilevate alte concentrazioni di TNF_{α} nelle articolazioni dei pazienti con artrite reumatoide e correlate all'elevata attività della malattia. Il trattamento con infliximab ha determinato nell'artrite reumatoide la riduzione dell'infiltrazione delle cellule infiammatorie nelle aree infiammate delle articolazioni e dell'espressione delle molecole mediatrici della adesione cellulare, della chemoattrazione e della degradazione tissutale. Dopo il trattamento con infliximab i pazienti hanno presentato ridotti livelli di interleuchina 6 sierica (IL-6) e di proteina C-reattiva (PCR) e innalzati livelli di emoglobina in pazienti con artrite reumatoide con ridotti livelli di emoglobina rispetto ai valori precedenti al trattamento. Inoltre i linfociti del sangue periferico non hanno evidenziato un calo significativo del numero e della risposta proliferativa al test *in vitro* di stimolazione mitogena rispetto alle cellule dei pazienti non trattati. In pazienti con psoriasi, il trattamento con infliximab ha determinato una diminuzione dell'infiammazione epidermica e la normalizzazione della differenziazione dei cheratinociti nelle placche psoriasiche. Nell'artrite psoriasica un trattamento a breve termine con infliximab ha ridotto il numero di cellule T e dei vasi sanguigni nella sinovia e nella cute psoriasica.

Una valutazione istologica delle biopsie del colon, eseguite prima e 4 settimane dopo la somministrazione di infliximab, ha evidenziato una sostanziale riduzione del TNF_{α} rilevabile. Il trattamento con infliximab dei pazienti con malattia di Crohn era anche associato ad una sostanziale riduzione della concentrazione sierica della PCR, *marker* infiammatorio comunemente elevato. La conta totale dei leucociti periferici era influenzata in misura minima in pazienti trattati con infliximab, nonostante le alterazioni di linfociti, monociti e neutrofili riflettessero variazioni rispetto ai valori normali. Le cellule mononucleate (PBMC) del sangue periferico dei pazienti trattati con infliximab hanno mostrato una capacità di risposta proliferativa inalterata agli stimoli, rispetto ai pazienti non trattati; ed inoltre, in seguito al trattamento con infliximab, non si sono osservati cambiamenti sostanziali nella produzione di citochine da parte delle cellule PBMC stimolate. L'analisi delle cellule mononucleate della lamina propria ottenute in seguito a biopsia della mucosa intestinale ha messo in evidenza che il trattamento con infliximab ha provocato una riduzione del numero di cellule in grado di esprimere il TNF_{α} e l'interferone γ. Ulteriori studi istologici hanno fornito evidenza del fatto che il trattamento con infliximab riduce l'infiltrazione di cellule dell'infiammazione nelle aree dell'intestino coinvolte e la presenza in queste sedi di *marker* dell'infiammazione. Studi endoscopici sulla mucosa intestinale hanno evidenziato una guarigione della mucosa in pazienti trattati con infliximab.

Efficacia e sicurezza clinica

Artrite reumatoide nell'adulto

L′efficacia di infliximab è stata valutata in due studi clinici pilota multicentrici, randomizzati, in doppio cieco: ATTRACT e ASPIRE. In entrambi gli studi, era consentito l′uso concomitante di dosi stabili di acido folico, corticosteroidi orali (≤ 10 mg/die) e/o di medicinali antiinfiammatori non steroidei (FANS).

Gli endpoint primari erano la riduzione di segni e sintomi come definita dai criteri dell'American College of Rheumatology (ACR20 per ATTRACT, indicatore ACR-N per ASPIRE), la prevenzione del danno strutturale articolare e il miglioramento della funzione fisica. Una riduzione dei segni e dei sintomi è stata definita come un miglioramento pari ad almeno il 20% (ACR20) del numero di articolazioni dolenti e tumefatte e in 3 dei seguenti 5 criteri: (1) valutazione globale del medico, (2) valutazione globale del paziente, (3) valutazione della funzionalità/disabilità, (4) scala analogica visiva del dolore, (5) velocità di eritrosedimentazione o della proteina C-reattiva. ACR-N utilizza gli stessi criteri di ACR20, calcolati considerando la percentuale più bassa di miglioramento nel conteggio delle articolazioni tumefatte, delle articolazioni dolenti e la mediana delle rimanenti 5 componenti della risposta dell'ACR. Il danno strutturale articolare (erosione e riduzione della rima articolare) in entrambi le mani ed i piedi, è stato misurato valutando la modifica rispetto al basale del punteggio totale di Sharp-modificato da van der Heijde (0-440). Il questionario di valutazione della salute (HAQ; scala da 0 a 3), è stato utilizzato per valutare la modificazione media nel tempo, rispetto al basale, della funzione fisica.

Lo studio ATTRACT ha valutato le risposte a 30, 54 e 102 settimane in uno studio controllato con placebo in 428 pazienti con artrite reumatoide attiva nonostante il trattamento con metotrexato. Circa il 50% dei pazienti era nella classe funzionale III. I pazienti erano trattati con placebo, 3 mg/kg o 10 mg/kg di infliximab alle settimane 0, 2 e 6 e in seguito ogni 4 o 8 settimane. Tutti i pazienti assumevano una dose stabile di metotrexato (mediana di 15 mg/settimana) per i 6 mesi precedenti l'arruolamento e rimanevano con dosi stabili durante lo studio.

I risultati a 54 settimane (ACR20, il punteggio totale di Sharp-modificato da van der Heijde e HAQ), sono riportati nella tabella 3. Una maggiore incidenza di risposta clinica (ACR50 e ACR70), è stata osservata in tutti i gruppi trattati con infliximab alle settimane 30 e 54 rispetto al metotrexato in monoterapia.

Una riduzione del tasso di progressione del danno strutturale articolare (erosione e riduzione della rima articolare), è stato osservato in tutti i gruppi trattati con infliximab a 54 settimane (Tabella 3).

Gli effetti osservati alla settimana54, sono stati mantenuti fino a 102 settimane di trattamento. A causa del numero di interruzioni del trattamento, non è stato possibile definire l'entità della differenza di effetto tra i gruppi trattati con infliximab e metotrexato in monoterapia.

Tabella 3
Effetti su ACR20, danno strutturale articolare e funzione fisica alla settimana 54, ATTRACT

		infliximab[b]				
	Controllo[a]	3 mg/kg q 8 sett.	3 mg/kg q 4 sett.	10 mg/kg q 8 sett.	10 mg/kg q 4 sett.	Tutti i gruppi infliximab[b]
Pazienti con risposta ACR20/pazienti valutati (%)[c]	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Punteggio totale[d] (Sharp-modificato da van der Heijde)						
Differenza rispetto al basale (Media ± DS[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

	Controllo[a]	infliximab[b]				
		3 mg/kg q 8 sett.	3 mg/kg q 4 sett.	10 mg/kg q 8 sett.	10 mg/kg q 4 sett.	Tutti i gruppi infliximab[b]
Mediana (Intervallo interquartile)	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)
Pazienti senza deterioramento/pazienti valutati (%)[c]	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
Modifica nel tempo dell'HAQ rispetto al basale[e] (pazienti valutati)	87	86	85	87	81	339
Media ± DS[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 controllo = Tutti i pazienti avevano AR attiva nonostante un trattamento con dosi stabili di metotrexato nei 6 mesi precedenti l′ arruolamento e dovevano rimanere a dosi stabili durante lo studio. L′uso concomitante di dosi stabili di corticosteroidi orali (≤ 10 mg/die) e/o di un medicinale antiinfiammatorio non steroideo (FANS), era permesso; era somministrato un supplemento di folati.

b tutte le dosi di infliximab erano somministrate in in associazione a metotrexato e folati e in alcuni casi con corticosteroidi e/o medicinali antinfiammatori non steroidei (FANS)

c $p < 0,001$, per ciascun gruppo di trattamento con infliximab rispetto al gruppo di controllo

d valori più elevati indicano un danno articolare maggiore.

e HAQ = Questionario di valutazione della salute; valori più elevati indicano una disabilità minore.

Lo studio ASPIRE ha valutato le risposte a 54 settimana, in 1004 pazienti mai trattati in precedenza con metotrexato con artrite reumatoide attiva (conteggio mediano delle articolazioni tumefatte e dolenti: 19 e 31, rispettivamente) di recente insorgenza (durata della malattia ≤ 3 anni, mediana di 0,6 anni). Tutti i pazienti ricevevano metotrexato (ottimizzato a 20 mg/settimana entro la settimana 8) in associazione a placebo o infliximab 3 mg/kg o 6 mg/kg alle settimane 0, 2 e 6 ed in seguito ogni 8 settimane. I risultati alla settimana 54 sono illustrati in Tabella 4.

Dopo 54 settimane di trattamento, entrambe le dosi di infliximab + metotrexato davano un miglioramento statisticamente significativo dei segni e dei sintomi superiore rispetto al solo metotrexato, così come misurato dalla proporzione dei pazienti che raggiungeva le risposte ACR20, 50 e 70.

In ASPIRE, più del 90% dei pazienti avevano almeno due radiografie valutabili. La riduzione del tasso di progressione del danno strutturale era osservata alle settimane 30 e 54 nei gruppi trattati con infliximab + metotrexato rispetto al solo metotrexato.

Tabella 4
Effetti su ACRn, danno strutturale articolare e funzione fisica alla settimana 54, ASPIRE

		Infliximab + MTX		
	Placebo + MTX	3 mg/kg	6 mg/kg	Associazione
Soggetti randomizzati	282	359	363	722
Percentuale di miglioramento ACR				
Media ± DS[a]	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Variazione dal basale nel punteggio totale di Sharp-modificato da van der Heijde[b]				
Media ± DS[a]	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Mediana	0,43	0,00	0,00	0,00
Miglioramento dal basale in HAQ mediato sul periodo dalla settimana 30 alla settimana 54[c]				

		Infliximab + MTX		
	Placebo + MTX	3 mg/kg	6 mg/kg	Associazione
Media ± DS[d]	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

a p < 0,001, per ciascun gruppo in trattamento con infliximab vs. controllo.
b valori più elevati indicano un maggior danno articolare.
c questionario di valutazione della salute; valori più elevati indicano una disabilità minore.
d p = 0,030 e < 0,001 per i gruppi di trattamento da 3 mg/kg e 6 mg/kg, rispettivamente vs. placebo + MTX.

I dati a supporto della calibrazione del dosaggio nell'artrite reumatoide provengono dagli studi ATTRACT, ASPIRE e START. START è stato uno studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, a 3 bracci, a gruppi paralleli, sulla sicurezza. In uno dei bracci dello studio (gruppo 2, n=329), ai pazienti con una risposta non adeguata, era permessa una calibrazione del dosaggio, con incrementi di 1,5 mg/kg, da 3 a 9 mg/kg. La maggioranza (67%) di questi pazienti non richiedeva una calibrazione del dosaggio. Dei pazienti che la richiedevano, l'80% raggiungeva la risposta clinica e la maggioranza (64%) di questi richiedeva solo un incremento di 1,5 mg/kg.

Malattia di Crohn negli adulti

Trattamento di induzione nella malattia di Crohn in fase attiva, di grado da moderato a severo
L'efficacia di una singola dose di infliximab è stata valutata in 108 pazienti con malattia di Crohn in fase attiva, la cui entità andava da moderata a severa (Indice di attività della malattia di Crohn (CDAI) ≥ 220 ≤ 400) in uno studio di tipo "dose-risposta", randomizzato, effettuato in doppio cieco, e controllato con placebo. Dei 108 pazienti, 27 sono stati trattati con il dosaggio raccomandato di infliximab (5 mg/kg). Tutti i pazienti avevano manifestato una risposta inadeguata alle precedenti terapie convenzionali. È stato permesso l′uso concomitante di dosi invariate di terapie convenzionali ed il 92% dei pazienti ha quindi continuato a ricevere tali terapie.

L′endpoint primario era il calcolo del numero di pazienti che manifestavano una risposta clinica, definita come diminuzione del CDAI di ≥ 70 punti rispetto ai valori basali, alla quarta settimana e senza aumento nell′uso di medicinali o di interventi chirurgici per la malattia di Crohn. I pazienti che hanno risposto alla quarta settimana sono stati seguiti fino alla dodicesima. Gli endpoint secondari comprendevano il numero di pazienti in remissione clinica alla quarta settimana (CDAI < 150) e la risposta clinica nel tempo.

Alla quarta settimana, dopo somministrazione di una dose singola, 22/27 (81%) pazienti trattati con infliximab alla dose di 5 mg/kg, hanno manifestato una risposta clinica rispetto a 4/25 (16%) pazienti trattati con placebo (p < 0,001). Sempre alla quarta settimana, 13/27 (48%) pazienti trattati con infliximab hanno manifestato una remissione clinica (CDAI < 150) rispetto a 1/25 (4%) pazienti trattati con placebo. Una risposta era stata osservata entro due settimane, con un massimo dopo quattro settimane. Nell'ultima osservazione, dopo 12 settimane, 13/27 (48%) pazienti a cui era stato somministrato infliximab rispondevano ancora alla terapia.

Trattamento di mantenimento nella malattia di Crohn in fase attiva, di grado da moderato a severo negli adulti
L′efficacia di infusioni ripetute con infliximab è stata valutata in uno studio clinico della durata di 1 anno (ACCENT I). Un totale di 573 pazienti con malattia di Crohn attiva da moderata a severa (CDAI ≥ 220 ≤ 400) ha ricevuto una singola infusione di 5 mg/kg alla settimana 0. 178 dei 580 pazienti arruolati (30,7%) avevano una malattia di grado severo (punteggio CDAI > 300 e una terapia concomitante con corticosteroidi e/o immunosoppressori) corrispondente alla popolazione definita nelle indicazioni (vedere paragrafo 4.1). Alla 2° settimana, tutti i pazienti sono stati valutati in base alla risposta clinica e randomizzati in uno dei 3 gruppi di trattamento; un gruppo di mantenimento con placebo, un gruppo di mantenimento con 5 mg/kg e un gruppo di mantenimento con 10 mg/kg.

Quindi, tutti e 3 i gruppi hanno ricevuto infusioni ripetute alla 2° e alla 6° settimana e successivamente ogni 8 settimane.

Dei 573 pazienti randomizzati, 335 (58%) hanno raggiunto la risposta clinica alla 2° settimana. Questi pazienti sono stati classificati come responder alla settimana 2 e inclusi nell'analisi primaria (vedere Tabella 5). Tra i pazienti classificati come non-responder alla 2° settimana, il 32% (26/81) nel gruppo di mantenimento con placebo e il 42% (68/163) nel gruppo di mantenimento con infliximab hanno raggiunto la risposta clinica alla 6° settimana. Dopo di che, non c'è stata alcuna differenza tra i gruppi nel numero di pazienti che hanno risposto successivamente alla terapia.

Gli end-point co-primari erano la percentuale di pazienti in remissione clinica (CDAI< 150) alla settimana 30 e il tempo di perdita della risposta fino alla settimana 54. La diminuzione dei corticosteroidi è stata permessa dopo la 6° settimana.

Tabella 5
Effetti sulla velocità di risposta e remissione, dati da ACCENT I (pazienti che hanno ottenuto risposta alla Settimana 2)

	ACCENT I (responder alla Settimana 2) % di pazienti		
	Gruppo di mantenimento con placebo (n=110)	Gruppo di mantenimento con infliximab 5 mg/kg (n=113) (valore p)	Gruppo di mantenimento con infliximab 10 mg/kg (n=112) (valore p)
Tempo medio di perdita della risposta fino alla settimana 54	19 settimane	38 settimane (0,002)	> 54 settimane (< 0,001)
Settimana 30			
Risposta Clinica[a]	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Remissione Clinica	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Remissione senza steroidi	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
Settimana 54			
Risposta Clinica[a]	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Remissione Clinica	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Remissione sostenuta senza steroidi[b]	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

a Riduzione del CDAI ≥ 25% e ≥ 70 punti.

b CDAI< 150 sia alla settimana 30 che 54 e senza ricevere corticosteroidi nei 3 mesi precedenti la settimana 54 tra i pazienti che stavano ricevendo corticosteroidi al basale.

All'inizio della settimana 14, i pazienti che avevano avuto risposta al trattamento, ma successivamente avevano perso il loro beneficio clinico, risultavano idonei a passare ad una dose di infliximab 5 mg/kg più elevata della dose con la quale erano stati originariamente randomizzati. L'ottantanove per cento (50/56) dei pazienti che hanno perso la risposta clinica durante la terapia di mantenimento con infliximab 5 mg/kg, dopo la settimana 14, hanno risposto al trattamento con infliximab 10 mg/kg.

Alla settimana 30 e 54, sono stati osservati miglioramenti nelle valutazioni di qualità di vita, una riduzione delle ospedalizzazioni correlate alla malattia e dell'uso dei corticosteroidi nei gruppi di mantenimento con infliximab, rispetto al gruppo di mantenimento con placebo.

Infliximab, con o senza AZA, è stato valutato in uno studio randomizzato, in doppio cieco, con un

confronto attivo (SONIC), di 508 pazienti adulti con malattia di Crohn da moderata a severa (CDAI ≥ 220 ≤ 450), mai trattati precedentemente con biologici e immunosoppressori e con una durata mediana di malattia di 2,3 anni. Al basale, il 27,4% dei pazienti era in trattamento con corticosteroidi per via sistemica, il 14,2% dei pazienti con budesonide e il 54,3% dei pazienti con composti 5-ASA. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere AZA in monoterapia, infliximab in monoterapia o una terapia combinata infliximab più AZA. Infliximab veniva somministrato alla dose di 5 mg/kg alle settimane 0, 2, 6 e successivamente ogni 8 settimane. AZA veniva somministrato alla dose giornaliera di 2,5 mg/kg.

L'endpoint primario dello studio era la remissione clinica libera da corticosteroide alla Settimana 26, definito come pazienti in remissione clinica (CDAI < 150) che, per almeno 3 settimane, non avevano assunto corticosteroidi sistemici orali (prednisone o equivalenti) o budesonide alla dose > 6 mg/die. Per i risultati vedere la Tabella 6. Le proporzioni di pazienti con guarigione mucosale alla Settimana 26 sono state significativamente maggiori nei gruppi dell'associazione infliximab più AZA (43,9%, p < 0,001) e della monoterapia con infliximab (30,1%, p=0,023) rispetto al gruppo di AZA in monoterapia (16,5%).

Tabella 6
Percentuale di pazienti che raggiungono la remissione clinica libera da corticosteroide alla Settimana 26, SONIC

	AZA Monoterapia	Infliximab Monoterapia	Infliximab + AZA Terapia Combinata
Settimana 26			
Tutti pazienti randomizzati	30,0% (51/170)	44,4% (75/169) (p=0,006)*	56,8% (96/169) (p<0,001)*

* I valori di p rappresentano ogni gruppo di trattamento con infliximab verso la monoterapia con AZA.

Andamenti simili nel raggiungimento della remissione clinica libera da corticosteroide sono stati osservati alla Settimana 50. Inoltre, è stato osservato un miglioramento della qualità di vita con infliximab, come rilevato dal questionario IBDQ.

Trattamento di induzione nella malattia di Crohn fistolizzante in fase attiva
L'efficacia è stata valutata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, effettuato su 94 pazienti con malattia di Crohn, che presentavano fistole da almeno 3 mesi. Trentuno di questi pazienti sono stati trattati con 5 mg/kg di infliximab. Circa il 93% dei pazienti era stato precedentemente sottoposto a terapia antibiotica o immunosoppressiva.

È stato consentito un uso concomitante e a dosi invariate di terapie convenzionali e l′83% dei pazienti ha continuato a ricevere almeno una di queste terapie. I pazienti ricevevano tre dosi di placebo o infliximab alle settimane 0, 2 e 6. Il follow-up dei pazienti era di 26 settimane. L′endpoint primario era il numero di pazienti che manifestavano una risposta clinica, definita come una riduzione ≥ 50%, rispetto ai valori basali, del numero di fistole spurganti, dopo lieve compressione, almeno in due controlli consecutivi (a distanza di 4 settimane), senza un aumento nell′uso di medicinali o degli interventi chirurgici per la malattia di Crohn.

Il 68% (21/31) dei pazienti a cui è stato somministrato infliximab alla dose di 5 mg/kg, ha manifestato una risposta clinica rispetto al 26% (8/31) dei pazienti trattati con placebo (p = 0,002). Il tempo medio di risposta nel gruppo trattato con infliximab era di 2 settimane. La durata media della risposta era di 12 settimane. Inoltre, nel 55% dei pazienti a cui era stato somministrato infliximab si è osservata la chiusura di tutte le fistole, rispetto al 13% dei pazienti trattati con placebo (p = 0,001).

Trattamento di mantenimento nella malattia di Crohn fistolizzante in fase attiva
L'efficacia di infusioni ripetute di infliximab in pazienti con malattia di Crohn fistolizzante è stata valutata in uno studio di 1 anno (ACCENT II). Un totale di 306 pazienti ha ricevuto 3 dosi di

infliximab 5 mg/kg alle settimane 0, 2 e 6. Al basale, 87% dei pazienti aveva fistole perianali, 14% aveva fistole addominali, 9% aveva fistole rettovaginali. Il punteggio CDAI mediano era 180. Alla settimana 14, 282 pazienti sono stati valutati in base alla risposta clinica e randomizzati per essere trattati con placebo o con 5 mg/kg di infliximab ogni 8 settimane fino alla settimana 46.

I pazienti che hanno avuto risposta alla settimana 14 (195/282) sono stati analizzati per l'endpoint primario, che era il tempo intercorrente tra la randomizzazione e la perdita di risposta (vedere tabella 7). La diminuzione dei corticosteroidi è stata permessa dopo la settimana 6.

Tabella 7
Effetti sulla velocità di risposta, dati dallo studio ACCENT II (pazienti che hanno ottenuto risposta alla settimana 14)

	ACCENT II (responder alla settimana 14)		
	Gruppo di mantenimento con placebo (n=99)	Gruppo di mantenimento con infliximab (5 mg/kg) (n=96)	Valore p
Tempo medio di perdita della risposta fino alla settimana 54	14 settimane	> 40 settimane	< 0,001
Settimana 54			
Riduzione del numero di fistole (%)[a]	23,5	46,2	0,001
Assenza di fistole (%)[b]	19,4	36,3	0,009

a Riduzione ≥ 50% rispetto al basale del numero di fistole drenanti per un periodo di ≥ 4 settimane.
b Assenza di fistole drenanti.

All'inizio della settimana 22, i pazienti che inizialmente avevano risposto al trattamento e che successivamente avevano perso la risposta, risultavano idonei a passare al ritrattamento attivo ogni 8 settimane ad una dose di infliximab 5 mg/kg più elevata della dose con la quale erano stati inizialmente randomizzati. Tra i pazienti nel gruppo di mantenimento con infliximab 5 mg/kg che sono passati al ritrattamento attivo perché avevano perso la risposta nella riduzione delle fistole dopo la settimana 22, il 57% (12/21) ha risposto al ritrattamento con infliximab 10 mg/kg ogni 8 settimane.

Non vi era una differenza significativa tra placebo e infliximab nella percentuale di pazienti con una chiusura prolungata di tutte le fistole fino alla settimana 54, nei sintomi come proctalgia, ascessi e infezioni del tratto urinario o per il numero di nuove fistole sviluppatesi durante il trattamento.

La terapia di mantenimento con infliximab ogni 8 settimane ha ridotto significativamente le ospedalizzazioni correlate alla malattia e gli interventi chirurgici, se confrontata con placebo. Inoltre, sono stati osservati una riduzione nell'uso dei corticosteroidi e un miglioramento nella qualità della vita.

Colite ulcerosa negli adulti

La sicurezza e l'efficacia di infliximab sono state valutate in due studi clinici (ACT 1 e ACT 2) randomizzati in doppio cieco controllati con placebo, condotti in pazienti adulti con colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo (punteggio Mayo da 6 a 12; subpunteggio endoscopico ≥ 2) con risposta inadeguata alle terapie convenzionali [corticosteroidi orali, aminosalicilati e/o immunomodulatori (6 MP, AZA)]. Era consentita la concomitante somministrazione di dosaggi fissi di aminosalicilati orali, corticosteroidi e/o medicinali immunomodulatori. In entrambi gli studi i pazienti venivano randomizzati per ricevere placebo o infliximab 5 mg/kg o infliximab 10 mg/kg alle settimane 0, 2, 6, 14 e 22 e in ACT 1 alle settimane 30, 38 e 46. La riduzione del corticosteroide era consentita dopo 8 settimane.

Tabella 8
Effetti sulla risposta clinica, sulla remissione clinica e sulla cicatrizzazione della mucosa alle Settimane 8 e 30.
Dati combinati da ACT 1 & 2

		Infliximab		
	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg	Associazione
Soggetti randomizzati	244	242	242	484
Percentuale di pazienti con risposta clinica e risposta clinica marcata				
Risposta clinica alla Settimana 8[a]	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Risposta clinica alla Settimana 30[a]	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Risposta marcata (Risposta clinica alle Settimane 8 e 30)[a]	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
Percentuale di pazienti in remissione clinica e remissione marcata				
Remissione clinica alla Settimana 8[a]	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Remissione clinica alla Settimana 30[a]	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Remissione marcata (in remissione sia alla Settimana 8 sia 30)[a]	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
Percentuale di pazienti con cicatrizzazione della mucosa				
Cicatrizzazione della mucosa alla Settimana 8[a]	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Cicatrizzazione della mucosa alla Settimana 30[a]	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

a $p < 0,001$, per ciascun gruppo in trattamento con infliximab verso placebo.

L'efficacia di infliximab alla settimana 54 è stata valutata nello studio ACT 1.
Alla settimana 54, il 44,9% dei pazienti nel gruppo trattato in associazione con infliximab presentavano una risposta clinica rispetto al 19,8% nel gruppo in trattamento con placebo ($p < 0,001$). La remissione clinica e la cicatrizzazione della mucosa si sono verificate in una proporzione maggiore di pazienti nel gruppo trattato in associazione con infliximab rispetto al gruppo in trattamento con placebo alla settimana 54 (34,6% verso 16,5%, $p < 0,001$ e 46,1% verso 18,2%, $p < 0,001$, rispettivamente). Le proporzioni di pazienti in risposta marcata e remissione marcata alla settimana 54 erano maggiori nel gruppo trattato in associazione con infliximab rispetto al gruppo in trattamento con placebo (37,9% verso 14,0%, $p < 0,001$; e 20,2% verso 6,6%, $p < 0,001$, rispettivamente).

Una proporzione maggiore di pazienti nel gruppo trattato in associazione con infliximab ha potuto interrompere il trattamento con corticosteroidi rimanendo in remissione clinica rispetto al gruppo in trattamento con placebo sia alla settimana 30 (22,3% verso 7,2%, $p < 0,001$, dati combinati da ACT 1 e ACT 2) che alla settimana 54 (21,0% verso 8,9%, $p = 0,022$, dati da ACT 1).

I dati combinati dagli studi ACT 1 e ACT 2 e dalle loro estensioni, analizzati dal basale fino alla settimana 54, hanno dimostrato una riduzione delle ospedalizzazioni correlate alla colite ulcerosa e degli interventi chirurgici a seguito del trattamento con infliximab. Il numero delle ospedalizzazioni correlate alla colite ulcerosa era significativamente inferiore nei gruppi di trattamento con infliximab 5 e 10 mg/kg rispetto al gruppo in trattamento con placebo (numero medio di ospedalizzazioni per 100 soggetti per anno: 21 e 19 verso 40 nel gruppo placebo; $p=0,019$ e $p=0,007$, rispettivamente). Anche il numero di interventi chirurgici correlati alla colite ulcerosa era inferiore nei gruppi di trattamento con infliximab 5 e 10 mg/kg rispetto al gruppo in trattamento con placebo (numero medio di interventi chirurgici per 100 soggetti per anno: 22 e 19 verso 34; $p=0,145$ e $p=0,022$, rispettivamente).

Il numero di soggetti sottoposti a colectomia in qualsiasi momento durante le 54 settimane successive alla prima infusione dell'agente in studio, è stato raccolto e combinato ai dati degli studi ACT 1 e

ACT 2 e alle loro estensioni. Un numero di soggetti inferiore è stato sottoposto a colectomia nel gruppo in trattamento con infliximab 5 mg/kg (28/242 o 11,6% [N.S.]) e nel gruppo in trattamento con infliximab 10 mg/kg (18/242 o 7,4% [p=0,011]) rispetto al gruppo placebo (36/244; 14,8%).

La riduzione dell'incidenza delle colectomie è stata anche esaminata in un altro studio (C0168Y06) randomizzato, in doppio cieco in pazienti ospedalizzati (n=45) con colite ulcerosa attiva di grado da moderato a severo che non avevano risposto ai corticosteroidi per via endovenosa e che erano quindi a rischio elevato di colectomia. Si è riscontrato un numero significativamente inferiore di colectomie nei 3 mesi dall'infusione in pazienti che hanno ricevuto una singola dose di infliximab 5 mg/kg rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo (29,2% verso 66,7% rispettivamente, p=0,017).

Negli studi ACT 1 e ACT 2, infliximab ha migliorato la qualità della vita, dato confermato da un miglioramento statisticamente significativo sia nella misura di uno specifico parametro della malattia, IBDQ, che nel miglioramento delle 36 domande generiche che costituiscono l'SF-36.

Spondilite anchilosante negli adulti

L′efficacia e la sicurezza di infliximab sono state studiate in due studi multicentrici in doppio cieco controllati con placebo, in pazienti con spondilite anchilosante in fase attiva (indice Bath dell′attività di malattia della spondilite anchilosante [BASDAI] con punteggio ≥ 4 e dolore spinale ≥ 4 su una scala da 1 a 10).

Nel primo studio (P01522), che comprendeva una fase in doppio cieco della durata di 3 mesi, 70 pazienti sono stati trattati o con infliximab 5 mg/kg o con placebo alle settimane 0, 2, 6 (35 pazienti per gruppo). A partire dalla settimana 12, i pazienti trattati fino a quel momento con placebo, hanno iniziato ad essere trattati con infliximab alla dose di 5 mg/kg ogni 6 settimane fino alla settimana 54. Dopo il primo anno, 53 pazienti sono stati inseriti in un protocollo in aperto fino alla settimana 102.

In un secondo studio clinico (ASSERT), 279 pazienti sono stati randomizzati al trattamento con placebo (gruppo 1, n=78) o con infliximab 5 mg/kg (gruppo 2, n=201) alle settimane 0, 2, 6 e ogni 6 settimane fino alla settimana 24. In seguito, tutti i soggetti in studio hanno continuato con infliximab ogni 6 settimane fino alla settimana 96. Il gruppo 1 ha ricevuto una dose di 5 mg/kg di infliximab. Nel gruppo 2, a partire dalla settimana 36, i pazienti che avevano un BASDAI ≥ 3 per 2 visite consecutive, venivano trattati con una dose di infliximab di 7,5 mg/kg ogni 6 settimane fino alla settimana 96.

Nello studio ASSERT, un miglioramento dei segni e dei sintomi è stato osservato dalla settimana 2. Alla settimana 24, il numero dei pazienti che ha avuto una risposta ASAS 20 è stato pari a 15/78 (19%) nel gruppo placebo e pari a 123/201 (61%) nel gruppo trattato con infliximab 5 mg/kg ($p < 0,001$). Nel gruppo 2, 95 pazienti hanno continuato il trattamento con 5 mg/kg ogni 6 settimane. Alla settimana 102, c'erano ancora 80 soggetti in trattamento con infliximab e tra questi, 71 (89%) hanno avuto una risposta ASAS 20.

Nello studio P01522, un miglioramento nei segni e nei sintomi è stato osservato dalla settimana 2. Alla settimana 12, i pazienti che hanno avuto una risposta BASDAI 50, sono stati 3/35 (9%) nel gruppo placebo e 20/35 (57%) nel gruppo trattato con infliximab 5 mg/kg ($p < 0,01$). 53 pazienti hanno continuato il trattamento con 5 mg/kg ogni 6 settimane. Alla settimana 102, c'erano ancora 49 soggetti in trattamento con infliximab e tra questi, 30 (61%) hanno avuto una risposta BASDAI 50.

In entrambi gli studi, la funzione fisica e la qualità di vita, misurate attraverso il BASFI e il punteggio della componente fisica della scala SF-36, sono migliorate in modo significativo.

Artrite psoriasica negli adulti

L'efficacia e la sicurezza sono state valutate in due studi multicentrici in doppio cieco, controllati con placebo in pazienti con artrite psoriasica attiva.

Nel primo studio clinico (IMPACT), l'efficacia e la sicurezza di infliximab sono state studiate in 104 pazienti con artrite psoriasica attiva poliarticolare. Durante le 16 settimane di fase in doppio cieco, i pazienti ricevevano o 5 mg/kg di infliximab o placebo alle settimane 0, 2, 6 e 14 (52 pazienti in ciascun gruppo). A partire dalla settimana 16, i pazienti del gruppo placebo sono passati a trattamento con infliximab e quindi tutti i pazienti hanno ricevuto infliximab alla dose di 5 mg/kg ogni 8 settimane fino alla settimana 46. Dopo il primo anno di studio, 78 pazienti hanno proseguito con un'estensione in aperto fino alla settimana 98.

Nel secondo studio clinico (IMPACT 2), l′efficacia e la sicurezza di infliximab sono state studiate in 200 pazienti con artrite psoriasica attiva (articolazioni tumefatte ≥ 5 e articolazioni dolenti ≥ 5). Il quarantasei percento dei pazienti ha proseguito con dosi fisse di metotrexato (≤ 25 mg/settimana). Durante le 24 settimane di fase in doppio cieco, i pazienti ricevevano o 5 mg/kg di infliximab o placebo alle settimane 0, 2, 6, 14 e 22 (100 pazienti in ciascun gruppo). Alla settimana 16, 47 pazienti che ricevevano placebo con un miglioramento < 10% dal basale, sia nel numero delle articolazioni tumefatte che dolenti, sono passati al trattamento di induzione con infliximab (uscita precoce). Alla settimana 24, tutti i pazienti trattati con placebo sono passati al trattamento di induzione con infliximab. Il trattamento è continuato per tutti i pazienti fino alla settimana 46.

I risultati fondamentali di efficacia relativi a IMPACT e IMPACT 2 sono illustrati nella sottostante Tabella 9:

Tabella 9
Effetti su ACR e PASI in IMPACT e IMPACT 2

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (settimana 16)	Infliximab (settimana 16)	Infliximab (settimana 98)	Placebo (settimana 24)	Infliximab (settimana 24)	Infliximab (settimana 54)
Pazienti randomizzati	52	52	N/A[a]	100	100	100
Risposta ACR (% di pazienti)						
N	52	52	78	100	100	100
Risposta ACR 20*	5 (10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
Risposta ACR 50 *	0 (0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41 (41%)	33 (33%)
Risposta ACR 70 *	0 (0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
Risposta PASI (% di pazienti)[b]						
N				87	83	82
Risposta PASI 75**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

* ITT-analisi in cui i soggetti con dati mancanti erano inclusi come non-responders.
a Settimana 98 i dati di IMPACT includono i pazienti provenienti dal gruppo placebo e i pazienti trattati con infliximab che erano entrati nell'estensione in aperto.
b Basato su pazienti con PASI > 2,5 al basale per IMPACT, e pazienti con coinvolgimento psoriasico della superficie corporea (BSA) al basale > 3% in IMPACT 2.
** Risposta PASI 75 per IMPACT non inclusa a causa di un basso N; p < 0,001 per infliximab vs. placebo alla settimana 24 per IMPACT 2.

In IMPACT e IMPACT 2, la risposta clinica era osservata precocemente come alla settimana 2 ed era mantenuta fino alla settimana 98 e alla settimana 54, rispettivamente. L'efficacia è stata dimostrata con e senza l'uso contemporaneo di metotrexato. In pazienti trattati con infliximab è stata osservata la diminuzione dei parametri di attività periferica caratteristici dell'artrite psoriasica (come numero di articolazioni tumefatte, numero di articolazioni dolorose/sensibili, dattilite e presenza di entesopatie).

I cambiamenti radiografici sono stati valutati in IMPACT 2. Radiografie delle mani e dei piedi sono state raccolte al basale, alla settimana 24 e 54. Il trattamento con infliximab ha ridotto la velocità di progressione del danno alle articolazioni periferiche rispetto al trattamento con placebo all'end-point

primario della settimana 24, misurato come cambiamento rispetto al basale nel punteggio totale modificato vdH-S (il punteggio medio ± SD è stato 0,82 ± 2,62 nel gruppo placebo rispetto a -0,70 ± 2,53 nel gruppo infliximab; $p < 0,001$). Nel gruppo infliximab, il cambiamento medio nel punteggio totale modificato vdH-S è rimasto inferiore a 0 al timepoint della settimana 54.

In pazienti trattati con infliximab è stato dimostrato un miglioramento significativo della funzione fisica valutata secondo l'HAQ. Sono stati inoltre dimostrati miglioramenti significativi nella qualità di vita misurati dal punteggio riassuntivo delle componenti fisiche e mentali del SF-36 in IMPACT 2.

Psoriasi negli adulti

L′efficacia di infliximab è stata valutata in due studi multicentrici randomizzati, in doppio cieco, SPIRIT ed EXPRESS. I pazienti di entrambi gli studi presentavano psoriasi a placche (BSA [Body Surface Area] ≥ 10% e punteggio PASI [Psoriasis Area and Severity Index] ≥ 12). L′endpoint primario in entrambi gli studi era costituito dalla percentuale di pazienti che raggiungevano un miglioramento ≥ 75% rispetto al basale nel punteggio PASI alla settimana 10.

SPIRIT ha valutato l′efficacia della terapia di induzione di infliximab in 249 pazienti con psoriasi a placche trattati in precedenza con PUVA o con una terapia sistemica. I pazienti ricevevano infusioni di 3 o 5 mg/kg di infliximab o placebo alle settimane 0, 2 e 6. I pazienti con un PGA ≥ 3 risultavano idonei a ricevere un′infusione aggiuntiva dello stesso trattamento alla settimana 26.
In SPIRIT la proporzione dei pazienti che hanno raggiunto il PASI 75 alla settimana 10 è stata del 71,7% nel gruppo trattato con 3 mg/kg di infliximab, dell'87,9% nel gruppo trattato con 5 mg/kg di infliximab e del 5,9% nel gruppo trattato con placebo ($p < 0,001$). Entro la settimana 26, venti settimane dopo l'ultima dose di induzione, il 30% dei pazienti del gruppo trattato con 5 mg/kg e il 13,8% dei pazienti del gruppo trattato con 3 mg/kg hanno riscontrato PASI 75. Tra la settimana 6 e la settimana 26, i sintomi della psoriasi si ripresentavano gradualmente con un tempo mediano di recidiva della malattia > 20 settimane. Non si sono osservati fenomeni di rebound.

EXPRESS ha valutato l'efficacia della terapia di induzione e mantenimento con infliximab in 378 pazienti con psoriasi a placche. I pazienti ricevevano infusioni da 5 mg/kg di infliximab o placebo alle settimane 0, 2 e 6 seguite da una terapia di mantenimento ogni 8 settimane fino alla settimana 22 nel gruppo trattato con placebo e fino alla settimana 46 nel gruppo trattato con infliximab. Alla settimana 24, il gruppo trattato con placebo passava alla terapia di induzione con infliximab (5 mg/kg) seguita dalla terapia di mantenimento con infliximab (5 mg/kg). La psoriasi ungueale è stata valutata utilizzando il NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index). Una terapia precedente con PUVA, metotrexato, ciclosporina o acitretina era stata ricevuta dal 71,4% dei pazienti, sebbene questi non fossero necessariamente resistenti alla terapia. I risultati più significativi sono presentati in Tabella 10. Nei soggetti trattati con infliximab, risposte significative al PASI 50 erano evidenti alla prima visita (settimana 2) e risposte al PASI 75 alla seconda visita (settimana 6). L'efficacia nel sottogruppo di pazienti sottoposti in precedenza a terapie sistemiche era simile a quella della totalità della popolazione in studio.

Tabella 10
Riassunto delle risposte PASI, delle risposte PGA e percentuale di pazienti con tutte le unghie guarite alle Settimane 10, 24 e 50. EXPRESS.

	Placebo → Infliximab 5 mg/kg (alla settimana 24)	Infliximab 5 mg/kg
Settimana 10		
N	77	301
≥ 90% miglioramento	1 (1,3%)	172 (57,1%)[a]

	Placebo → Infliximab 5 mg/kg (alla settimana 24)	Infliximab 5 mg/kg
≥ 75% miglioramento	2 (2,6%)	242 (80,4%)[a]
≥ 50% miglioramento	6 (7,8%)	274 (91,0%)
PGA scomparsa (0) o minima (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%)[ab]
PGA scomparsa (0), minima (1), o media (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%)[ab]
Settimana 24		
N	77	276
≥ 90% miglioramento	1 (1,3%)	161 (58,3%)[a]
≥ 75% miglioramento	3 (3,9%)	227 (82,2%)[a]
≥ 50% miglioramento	5 (6,5%)	248 (89,9%)
PGA scomparsa (0) o minima (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%)[a]
PGA scomparsa (0), minima (1), o media (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%)[a]
Settimana 50		
n	68	281
≥ 90% miglioramento	34 (50,0%)	127 (45,2%)
≥ 75% miglioramento	52 (76,5%)	170 (60,5%)
≥ 50% miglioramento	61 (89,7%)	193 (68,7%)
PGA scomparsa (0) o minima (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA scomparsa (0), minima (1), o media (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
Tutte le unghie guarite [c]		
Settimana 10	1/65 (1,5%)	16/235 (6,8%)
Settimana 24	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%) [a]
Settimana 50	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

a $p < 0,001$, per ogni gruppo di trattamento con infliximab vs. controllo.
b n = 292.
c L'analisi è stata effettuata su soggetti con psoriasi ungueale al basale (81,8% dei soggetti). I punteggi medi NAPSI al basale erano di 4,6 e 4,3 nel gruppo infliximab e nel gruppo placebo.

Miglioramenti significativi rispetto al basale erano evidenti nel DLQI ($p < 0,001$) e nei punteggi della componente fisica e mentale del SF 36 ($p < 0,001$ per ciascun confronto).

Popolazione pediatrica

Malattia di Crohn in pazienti pediatrici (6-17 anni)

Nello studio REACH, 112 pazienti (di età compresa tra i 6 e i 17 anni, età mediana 13 anni) con malattia di Crohn attiva di grado da moderato a severo (mediana pediatrica CDAI di 40) e con una risposta inadeguata alle terapie convenzionali, sono stati trattati con 5 mg/kg di infliximab alle settimane 0, 2 e 6. Per tutti i pazienti era richiesta una dose stabile di 6-MP, AZA o MTX (al basale il 35% era in trattamento anche con corticosteroidi). I pazienti considerati dallo sperimentatore in risposta clinica alla settimana 10, sono poi stati randomizzati in due gruppi e hanno ricevuto 5 mg/kg di infliximab ogni 8 settimane o ogni 12 settimane come terapia di mantenimento. Se la risposta veniva persa durante il mantenimento, era permesso un passaggio a una dose superiore (10 mg/kg) e/o a intervalli fra le infusioni più brevi (ogni 8 settimane). Trentadue (32) pazienti pediatrici valutabili ai fini dello studio hanno subito tale passaggio (9 soggetti nel gruppo trattato ogni 8 settimane e 23 soggetti nel gruppo trattato ogni 12 settimane). Ventiquattro di questi pazienti (75,0%) hanno riguadagnato una risposta clinica dopo tale passaggio.

La percentuale dei pazienti in risposta clinica alla settimana 10 è stata dell'88,4% (99/112). La percentuale dei soggetti che hanno ottenuto una remissione clinica alla settimana 10 è stata del 58,9% (66/112).
Alla settimana 30, la percentuale dei pazienti in remissione clinica è risultata più alta nel gruppo trattato ogni 8 settimane (59,6%, 31/52) rispetto a quella dei pazienti nel gruppo di mantenimento trattato ogni 12 settimane (35,3%, 18/51; p=0,013). Alla settimana 54, i dati erano i seguenti: 55,8% (29/52) nel gruppo di mantenimento trattato ogni 8 settimane e 23,5% (12/51) nel gruppo di mantenimento trattato ogni 12 settimane ($p < 0,001$).
I dati sulle fistole sono stati estratti dai punteggi PCDAI. Dei 22 pazienti che presentavano fistole al basale, il 63,6% (14/22), il 59,1% (13/22) e il 68,2% (15/22) erano in completa risposta, relativamente alla fistola, alle settimane 10, 30 e 54, rispettivamente, considerando nel complesso i gruppi di mantenimento sia quelli trattati ogni 8 settimane sia quelli trattati ogni 12 settimane.

In aggiunta è stato osservato, rispetto al basale, un miglioramento statisticamente e clinicamente significativo nella qualità della vita e nell'altezza così come una riduzione significativa nell'uso dei corticosteroidi.

Colite ulcerosa pediatrica (6-17 anni)

La sicurezza e l'efficacia di infliximab sono state valutate in uno studio clinico multicentrico, randomizzato, in aperto, a gruppi paralleli (C0168T72) in 60 pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni (età mediana di 14,5 anni) con colite ulcerosa in fase attiva di grado da moderato a severo (punteggio Mayo da 6 a 12; subpunteggio endoscopico ≥ 2) con risposta non adeguata alle terapie convenzionali. Al basale il 53% dei pazienti stava ricevendo terapia immunomodulatrice (6-MP, AZA e/o MTX) e il 62% dei pazienti stava ricevendo corticosteroidi. L'interruzione degli immunomodulatori e la riduzione graduale dei corticosteroidi era consentita dopo la settimana 0.

Tutti i pazienti hanno ricevuto un regime di induzione di infliximab 5 mg/kg alle settimane 0, 2, e 6. I pazienti che non avevano risposto a infliximab alla settimana 8 (n=15) non hanno ricevuto alcun medicinale e sono ritornati per un follow-up di valutazione della sicurezza. Alla settimana 8, 45 pazienti sono stati randomizzati ed hanno ricevuto un trattamento di mantenimento con infliximab 5 mg/kg ogni 8 settimane o ogni 12 settimane.

La proporzione di pazienti in risposta clinica alla settimana 8 è stata del 73,3% (44/60). La risposta clinica alla settimana 8 è stata simile tra i pazienti con o quelli senza uso concomitante di immunomodulatori al basale. La remissione clinica alla settimana 8 è stata del 33,3% (17/51) misurata con il Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) score.

Alla settimana 54, la proporzione di pazienti in remissione clinica misurata con il PUCAI score è stata del 38% (8/21) nel gruppo di mantenimento trattato ogni 8 settimane e del 18% (4/22) nel gruppo di mantenimento trattato ogni 12 settimane. Per i pazienti che ricevevano corticosteroidi al basale, la proporzione di pazienti in remissione e che non ricevevano corticosteroidi alla settimana 54 è stata del 38,5% (5/13) nel gruppo di mantenimento trattato ogni 8 settimane e dello 0% (0/13) nel gruppo di mantenimento trattato ogni 12 settimane.

In questo studio, ci sono stati più pazienti nel gruppo di età da 12 a 17 anni rispetto al gruppo di età da 6 a 11 anni (45/60 vs. 15/60). Sebbene il numero dei pazienti in ogni sottogruppo fosse troppo piccolo per trarre delle conclusioni definitive riguardo all'effetto dell'età, c'era un numero più alto di pazienti nel gruppo con età più bassa che ha aumentato il dosaggio o che ha interrotto il trattamento a causa di una efficacia non adeguata.

Altre indicazioni pediatriche

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente infliximab in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per artrite reumatoide, artrite idiopatica giovanile, artrite psoriasica, spondilite anchilosante, psoriasi e malattia di Crohn (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Infusioni endovenose singole di 1, 3, 5, 10 o 20 mg/kg di infliximab hanno aumentato sia la concentrazione massima sierica (C_{max}) sia l'area sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) in maniera proporzionale alla dose. Il volume di distribuzione allo steady state (V_d mediano pari a 3,0-4,1 litri) risultava indipendente dalla dose somministrata mostrando quindi che infliximab viene distribuito principalmente nel compartimento vascolare. Non è stata osservata dipendenza delle caratteristiche farmacocinetiche dal tempo. La via di eliminazione di infliximab non è stata caratterizzata. Infliximab non modificato non è stato rinvenuto nelle urine. Non sono state osservate differenze maggiori della clearance o del volume di distribuzione correlate all'età o al peso in pazienti affetti da artrite reumatoide. La farmacocinetica di infliximab in pazienti anziani non è stata studiata. Non sono stati condotti studi in pazienti con funzionalità epatica o renale alterata.

Alle dosi singole di 3, 5 o 10 mg/kg, i valori mediani di C_{max} erano rispettivamente 77, 118 e 277 microgrammi/mL. L'emivita terminale mediana a queste dosi era compresa fra 8 e 9,5 giorni. Nella maggior parte dei pazienti, alla dose singola consigliata di 5 mg/kg per la malattia di Crohn e di 3 mg/kg ogni 8 settimane per il mantenimento nell'artrite reumatoide, infliximab poteva essere rilevato nel siero per almeno 8 settimane.

La somministrazione ripetuta di infliximab (5 mg/kg alle settimane 0, 2 e 6 nella malattia di Crohn fistolizzante, 3 o 10 mg/kg ogni 4 o 8 settimane nell'artrite reumatoide) ha determinato un leggero accumulo di infliximab nel siero dopo la seconda dose. Non è stato osservato un ulteriore accumulo clinicamente rilevante. Nella maggior parte dei pazienti con malattia di Crohn fistolizzante, infliximab è stato rilevato nel siero per 12 settimane (intervallo di 4-28 settimane) dopo somministrazione dello schema terapeutico.

Popolazione pediatrica

Un'analisi farmacocinetica di popolazione basata su dati ottenuti da pazienti con colite ulcerosa (N=60), malattia di Crohn (N=112), artrite reumatoide giovanile (N=117) e malattia di Kawasaki (N=16) con una fascia di età complessiva da 2 mesi a 17 anni ha indicato che l'esposizione a infliximab era dipendente in modo non lineare dal peso corporeo. Dopo somministrazione di 5 mg/kg di infliximab ogni 8 settimane, l'esposizione mediana prevista a infliximab allo steady state (area sotto la curva concentrazione-tempo allo steady state, AUC_{ss}) in pazienti pediatrici da 6 a 17 anni di età era di circa il 20% più bassa rispetto alla esposizione mediana prevista al medicinale allo steady state negli adulti. La AUC_{ss} mediana in pazienti pediatrici da 2 a meno di 6 anni di età era prevista essere di circa il 40% più bassa rispetto a quella degli adulti, sebbene il numero di pazienti che supporta questa stima sia limitato.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Infliximab non dà reazione crociata con il TNF_{α} nelle specie animali diverse dall'uomo e dallo scimpanzé. Pertanto, i dati preclinici convenzionali di sicurezza con infliximab sono limitati. In uno studio di tossicità sullo sviluppo effettuato sul topo, utilizzando un anticorpo analogo che inibisce selettivamente l'attività funzionale del TNF_{α} del topo, non è stata riscontrata tossicità materna, embriotossicità, teratogenicità. In uno studio sulla fertilità e sulla funzionalità riproduttiva generale, il numero di topi gravidi era ridotto dopo la somministrazione dello stesso anticorpo analogo. Non è noto se questi risultati fossero dovuti agli effetti sui maschi e/o sulle femmine. In uno studio a 6 mesi sulla tossicità a dose ripetuta sui topi, usando gli stessi analoghi anticorpi per il TNF_{α} murino, sono stati osservati dei depositi cristallini sulla capsula del cristallino di alcuni dei topi maschi trattati.

Nessun esame oftalmologico specifico è stato effettuato su pazienti per valutare la rilevanza di questo evento negli esseri umani. Non sono stati effettuati studi a lungo termine per valutare il potenziale carcinogenico di infliximab. Negli studi effettuati in topi deficienti di TNF_{α} è stato dimostrato che non si riscontra aumento di tumori quando provocati con noti iniziatori e/o promotori tumorali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido acetico
Acetato di sodio triidrato
Sorbitolo (E420)
Polisorbato 80 (E433)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Prima della diluizione: 4 anni a 2 °C – 8 °C.

Remsima può essere conservato a temperature non superiori ai 30 °C per un singolo periodo fino a 15 giorni, ma che non oltrepassi la data di scadenza originaria. La nuova data di scadenza deve essere scritta sulla scatola. Dopo la rimozione dal frigorifero, Remsima non deve essere conservato nuovamente in frigorifero.

Dopo la diluizione:

La stabilità chimica e fisica in uso della soluzione diluita è stata dimostrata fino a 60 giorni a una temperatura compresa tra 2 °C – 8 °C e per ulteriori 24 ore a 30 °C dopo la rimozione dal frigorifero. Da un punto di vista microbiologico, la soluzione per infusione deve essere somministrata immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni di conservazione precedenti all'uso sono una responsabilità dell'utilizzatore e di norma non dovrebbero superare le 24 ore ad una temperatura compresa tra 2 °C - 8 °C, a meno che la ricostituzione/diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Per le condizioni di conservazione fino a 30 °C prima della diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro Tipo I con tappo in gomma e ghiera in alluminio, protetta da un cappuccio in plastica.

Remsima è disponibile in confezioni da 1, 2, 3, 4, 5 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

1. Calcolare la dose ed il numero di flaconcini di Remsima necessari. Ogni flaconcino di Remsima contiene 100 mg o 350 mg di infliximab. Calcolare il volume totale richiesto di Remsima concentrato.

2. Diluire a 250 mL il volume totale della dose di Remsima concentrato utilizzando una soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per infusione. Non diluire Remsima concentrato con qualsiasi altro diluente. La diluizione può essere effettuata prelevando un volume di soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per infusione, dal flacone di vetro o dalla sacca per infusione da 250 mL, pari al volume richiesto di Remsima concentrato. Aggiungere lentamente il volume totale di soluzione ricostituita di Remsima al flacone o alla sacca per infusione da 250 mL. Mescolare delicatamente. Per volumi superiori a 250 mL, usare una sacca per infusione più grande (ad es., 500 mL, 1.000 mL) oppure più sacche per infusione da 250 mL, al fine di assicurare che la concentrazione della soluzione per infusione non superi i 4 mg/mL. Se conservata in frigorifero dopo la diluizione, la soluzione per infusione deve essere riportata a temperatura ambiente (fino a 30 °C) per 3 ore prima di procedere come indicato al punto 3 (infusione).

3. Somministrare la soluzione per infusione per un tempo di infusione non inferiore a quello raccomandato (vedere paragrafo 4.2). Utilizzare solo un set per infusione con un filtro in linea sterile, non pirogeno, con bassa capacità legante le proteine (diametro dei pori 1,2 micrometri o meno). Poiché non è contenuto nessun conservante, si raccomanda di iniziare la somministrazione della soluzione per infusione endovenosa non appena possibile ed entro 3 ore dalla diluizione. Se non viene utilizzata immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni di conservazione precedenti all'uso sono una responsabilità dell'utilizzatore e di norma non dovrebbero superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C - 8 °C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate (vedere sopra paragrafo 6.3). La soluzione non utilizzata non deve essere conservata per un successivo utilizzo.

4. Prima della somministrazione, controllare visivamente Remsima per accertarsi dell'assenza di particelle o di cambiamento di colore. Se si osservano particelle opache, cambiamento di colore o particelle estranee, non utilizzare.

5. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungheria

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/853/018
EU/1/13/853/019
EU/1/13/853/020
EU/1/13/853/021
EU/1/13/853/022
EU/1/13/853/023
EU/1/13/853/024
EU/1/13/853/025

EU/1/13/853/026
EU/1/13/853/027

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 novembre 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: https://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

CELLTRION, Inc.
23, Academy-ro,
Yeonsu-gu, Incheon, 22014
Repubblica di Corea

CELLTRION, Inc. (Plant III, CLT3)
20, Academy-ro 51 beon-gil,
Yeonsu-gu, Incheon, 22014
Repubblica di Corea

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Germania

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Francia

Kymos, SL
Ronda De Can Fatjó,
7B. 08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Spagna

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il programma educazionale consiste in una scheda di promemoria per il paziente che deve essere conservata dal paziente. La scheda ha lo scopo di essere utilizzata sia come promemoria per registrare le date e i risultati di test specifici che per facilitare il paziente a condividere con gli operatori sanitari, che sottopongono a trattamento il paziente, informazioni speciali sul trattamento in corso con il medicinale.

La scheda di promemoria per il paziente deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Un promemoria per i pazienti a mostrare la scheda di promemoria per il paziente, anche in condizioni di emergenza, a tutti gli operatori sanitari che li sottopongono a trattamento e un messaggio per gli operatori sanitari che il paziente sta usando Remsima

- Un'indicazione che la denominazione e il numero di lotto devono essere registrati

- La disposizione per registrare il tipo, la data e il risultato degli accertamenti per la TB

- Il trattamento con Remsima può aumentare i rischi di infezioni gravi/sepsi, infezioni opportunistiche, tubercolosi, riattivazione dell'epatite B e breakthrough da BCG nei lattanti con esposizione *in utero* o in allattamento a infliximab; e quando è necessario contattare un operatore sanitario

- Remsima 100 mg e 350 mg concentrato per soluzione per infusione contiene sorbitolo e, se il paziente ha un'intolleranza ereditaria al fruttosio, questa formulazione somministrata per via endovenosa non deve essere utilizzata

- I contatti del medico prescrittore

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Remsima 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
infliximab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 100 mg di infliximab.
Dopo ricostituzione un mL contiene 10 mg di infliximab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: saccarosio, polisorbato 80, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, disodio fosfato diidrato.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

1 flaconcino
2 flaconcini
3 flaconcini
4 flaconcini
5 flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso endovenoso.

Ricostituire e diluire prima dell'uso

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.
Scad., se non conservato in frigorifero _____

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25 °C) per un solo periodo fino a 6 mesi, ma senza superare la data di scadenza originaria.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungheria

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/853/001 1 flaconcino
EU/1/13/853/002 2 flaconcini
EU/1/13/853/003 3 flaconcini
EU/1/13/853/004 4 flaconcini
EU/1/13/853/005 5 flaconcini

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Remsima 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Remsima 100 mg polvere per concentrato
infliximab
EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

100 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE ESTERNA PER SIRINGA PRERIEMPITA CON PROTEZIONE AUTOMATICA DELL'AGO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Remsima 120 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
infliximab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita monodose da 1 mL contiene 120 mg di infliximab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido acetico, sodio acetato triidrato, sorbitolo, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 siringa preriempita con 2 tamponi imbevuti di alcool
1 siringa preriempita con protezione automatica dell'ago con 2 tamponi imbevuti di alcool
2 siringhe preriempite con 2 tamponi imbevuti di alcool
2 siringhe preriempite con protezione automatica dell'ago con 2 tamponi imbevuti di alcool
4 siringhe preriempite con 4 tamponi imbevuti di alcool
4 siringhe preriempite con protezione automatica dell'ago con 4 tamponi imbevuti di alcool
6 siringhe preriempite con 6 tamponi imbevuti di alcool
6 siringhe preriempite con protezione automatica dell'ago con 6 tamponi imbevuti di alcool

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare. Conservare la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CELLTRION Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungheria

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/853/006 1 siringa preriempita
EU/1/13/853/009 1 siringa preriempita con protezione automatica dell'ago
EU/1/13/853/007 2 siringhe preriempite
EU/1/13/853/010 2 siringhe preriempite con protezione automatica dell'ago
EU/1/13/853/008 4 siringhe preriempite
EU/1/13/853/011 4 siringhe preriempite con protezione automatica dell'ago
EU/1/13/853/015 6 siringhe preriempite
EU/1/13/853/016 6 siringhe preriempite con protezione automatica dell'ago

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Remsima 120 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA CON PROTEZIONE AUTOMATICA DELL'AGO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Remsima 120 mg per iniezione
infliximab
SC

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

120 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE ESTERNA PER PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Remsima 120 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
infliximab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita monodose da 1 mL contiene 120 mg di infliximab.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido acetico, sodio acetato triidrato, sorbitolo, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

1 penna preriempita con 2 tamponi imbevuti di alcool
2 penne preriempite con 2 tamponi imbevuti di alcool
4 penne preriempite con 4 tamponi imbevuti di alcool
6 penne preriempite con 6 tamponi imbevuti di alcool

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare. Conservare la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CELLTRION Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungheria

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/853/012 1 penna preriempita
EU/1/13/853/013 2 penne preriempite
EU/1/13/853/014 4 penne preriempite
EU/1/13/853/017 6 penne preriempite

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Remsima 120 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Remsima 120 mg per iniezioni
infliximab
Uso sottocutaneo

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

120 mg

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Remsima 40 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
infliximab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 100 mg di infliximab (40 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido acetico, sodio acetato triidrato, sorbitolo, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione.

1 flaconcino
2 flaconcini
3 flaconcini
4 flaconcini
5 flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per ulteriori informazioni, consultare il foglio illustrativo.

Per uso endovenoso dopo la diluizione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

I pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI) non devono assumere questo medicinale a causa del contenuto di sorbitolo. Per ulteriori informazioni, consultare il foglietto illustrativo.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 30 °C) per un solo periodo fino a 15 giorni, ma senza superare la data di scadenza originaria.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungheria

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/853/018 1 flaconcino
EU/1/13/853/019 2 flaconcini
EU/1/13/853/020 3 flaconcini
EU/1/13/853/021 4 flaconcini
EU/1/13/853/022 5 flaconcini

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Remsima 40 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
infliximab
EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo diluizione.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

40 mg/mL
100 mg/2,5 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CARTONE ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Remsima 40 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
infliximab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino contiene 350 mg di infliximab (40 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido acetico, sodio acetato triidrato, sorbitolo, polisorbato 80, acqua per preparati iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Concentrato per soluzione per infusione.

1 flaconcino
2 flaconcini
3 flaconcini
4 flaconcini
5 flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per ulteriori informazioni, consultare il foglio illustrativo.

Per uso endovenoso dopo diluizione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

I pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI) non devono assumere questo medicinale a causa del contenuto di sorbitolo. Per ulteriori informazioni, consultare il foglietto illustrativo.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 30 °C) per un solo periodo fino a 15 giorni, ma senza superare la data di scadenza originaria.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungheria

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/13/853/023 1 flaconcino
EU/1/13/853/024 2 flaconcini
EU/1/13/853/025 3 flaconcini
EU/1/13/853/026 4 flaconcini
EU/1/13/853/027 5 flaconcini

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Remsima 40 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
infliximab
EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo diluizione.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

40 mg/mL
350 mg/8,75 mL

6. ALTRO

Remsima

Infliximab

Scheda di Promemoria per il Paziente

Mostri questa scheda a tutti i medici che intervengono nel trattamento della sua malattia.

Questa scheda di promemoria per il paziente contiene importanti informazioni riguardo la sicurezza delle quali deve essere consapevole prima e durante la terapia con Remsima.

Nome del paziente:
Nome del medico:
Numero di telefono del medico:

Quando inizia una nuova scheda, tenga questa scheda come riferimento per 4 mesi dopo l'ultima dose di Remsima.

Legga attentamente il "Foglio illustrativo" di Remsima prima di iniziare a usare questo medicinale.

Data di inizio della terapia con Remsima:

Attuali somministrazioni:

È importante che sia lei che il medico prendiate nota del nome e del numero di lotto del medicinale.

Nome marchio:
Numero di lotto:

Chieda al medico di registrare il tipo e la data dell'ultimo/i accertamento/i per la tubercolosi (TB) qui sotto:

Test	Test
Data	Data
Risultato:	Risultato:

Si assicuri inoltre di avere con sé ad ogni visita con il personale sanitario un elenco di tutti gli altri medicinali che sta assumendo.

Elenco delle allergie

Elenco degli altri medicinali

Infezioni

Prima del trattamento con Remsima

- Informi il medico se ha un'infezione anche se di lieve entità.
- È molto importante che riferisca al medico se in passato ha avuto la tubercolosi, o se è stato in stretto contatto con qualcuno che ha avuto la tubercolosi (TBC). Il medico la esaminerà per valutare se è affetto da tubercolosi. Chieda al medico di registrare il tipo e la data dell'ultimo/i accertamento/i per la tubercolosi sulla scheda.
- Informi il medico se ha l'epatite B o se le è noto o sospetti di essere portatore del virus dell'epatite B.

Durante il trattamento con Remsima

- Informi subito il medico se presenta sintomi di un'infezione. I sintomi comprendono febbre, stanchezza, tosse (persistente), respiro corto, perdita di peso, sudorazione notturna, diarrea, ferite, problemi dentari, bruciore quando urina o sintomi "simili all'influenza".

Gravidanza, Allattamento e Vaccinazioni

- Nel caso in cui abbia ricevuto un trattamento con Remsima nel corso della gravidanza o se sta allattando, è importante che informi il pediatra di questo trattamento prima che al bambino venga somministrato qualsiasi tipo di vaccino. Nei 12 mesi successivi alla nascita o durante l'allattamento, al bambino non deve essere somministrato un "vaccino vivo", come il vaccino BCG (usato per prevenire la tubercolosi), a meno che il pediatra raccomandi diversamente.

Intolleranza ereditaria al fruttosio

- Remsima 100 mg e 350 mg concentrato per soluzione per infusione contiene sorbitolo. Se soffre di intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI), non deve assumere questa formulazione per via endovenosa.
- Informi il medico se soffre di intolleranza ereditaria al fruttosio. In tal caso, sono disponibili altre formulazioni endovenose di infliximab adatte.

Tenga questa scheda con sé per i 4 mesi successivi all'ultima dose di Remsima o in caso di gravidanza per12 mesi dopo la nascita del bambino. Gli effetti indesiderati possono

	comparire molto tempo dopo l’ultima dose.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Remsima 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
infliximab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le darà anche una scheda di promemoria per il paziente, che contiene informazioni importanti sulla sicurezza di cui deve essere messo al corrente prima e durante il trattamento con Remsima.
- Quando inizia una nuova scheda, tenga questa scheda come riferimento per 4 mesi dopo l'ultima dose di Remsima.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Remsima e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Remsima
3. Come viene somministrato Remsima
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Remsima
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Remsima e a cosa serve

Remsima contiene il principio attivo infliximab. Infliximab è un anticorpo monoclonale – un tipo di proteina che si lega a uno specifico bersaglio nell'organismo chiamato TNF (fattore di necrosi tumorale) alfa.

Remsima appartiene a un gruppo di medicinali chiamati "bloccanti del fattore di necrosi tumorale (TNF)". È utilizzato negli adulti per il trattamento delle seguenti malattie infiammatorie:
- Artrite reumatoide
- Artrite psoriasica
- Spondilite anchilosante (malattia di Bechterew)
- Psoriasi.

Remsima è utilizzato anche negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 6 anni per:
- Malattia di Crohn
- Colite ulcerosa.

Remsima agisce legandosi selettivamente al TNF alfa e bloccando la sua azione. Il TNF alfa è coinvolto nei processi infiammatori dell'organismo, quindi, bloccandolo è possibile ridurre l'infiammazione nell'organismo.

Artrite reumatoide
L'artrite reumatoide è una malattia infiammatoria delle articolazioni. Se soffre di artrite reumatoide, sarà inizialmente trattato con altri medicinali. Se questi medicinali non dovessero funzionare adeguatamente, sarà trattato con Remsima in associazione a un altro medicinale chiamato metotrexato per:
- ridurre i segni e i sintomi della malattia,

- rallentare la progressione del danno a livello delle articolazioni,
- migliorare la funzione fisica.

Artrite psoriasica
L'artrite psoriasica è una malattia infiammatoria delle articolazioni, solitamente accompagnata da psoriasi. Se soffre di artrite psoriasica, sarà trattato prima con altri medicinali. Se questi medicinali non dovessero funzionare adeguatamente, sarà trattato con Remsima per:
- ridurre i segni e i sintomi della malattia,
- rallentare la progressione del danno a livello delle articolazioni,
- migliorare la funzione fisica.

Spondilite anchilosante (malattia di Bechterew)
La spondilite anchilosante è una malattia infiammatoria della colonna vertebrale. Se soffre di spondilite anchilosante, sarà trattato prima con altri medicinali. Se questi medicinali non dovessero funzionare adeguatamente, sarà trattato con Remsima per:
- ridurre i segni e i sintomi della malattia,
- migliorare la funzione fisica.

Psoriasi
La psoriasi è una malattia infiammatoria della pelle. Se soffre di psoriasi a placche di grado da moderato a grave, sarà trattato prima con altri medicinali o altri trattamenti, quali la fototerapia. Se questi medicinali o trattamenti non dovessero funzionare adeguatamente, sarà trattato con Remsima per ridurre i segni e i sintomi della malattia.

Colite ulcerosa
La colite ulcerosa è una malattia infiammatoria dell'intestino. Se soffre di colite ulcerosa, sarà trattato prima con altri medicinali. Se questi medicinali non dovessero funzionare adeguatamente, le sarà somministrato Remsima per trattare la malattia.

Malattia di Crohn
La malattia di Crohn è una malattia infiammatoria dell'intestino. Se soffre di malattia di Crohn, sarà trattato prima con altri medicinali. Se questi medicinali non dovessero funzionare adeguatamente, sarà trattato con Remsima per:
- trattare la Malattia di Crohn in fase attiva
- ridurre il numero di aperture anomale (fistole) tra l'intestino e la pelle, per le quali altri medicinali o la chirurgia si sono rivelati inadeguati.

2. Cosa deve sapere prima di usare Remsima

Non deve esserle somministrato Remsima se
- è allergico a infliximab o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6),
- è allergico (ipersensibile) alle proteine del topo,
- ha la tubercolosi (TBC) o un'altra infezione grave come polmonite o sepsi (infezione batterica grave del sangue),
- ha un'insufficienza cardiaca che sia moderata o grave.

Non usi Remsima se una delle condizioni citate in precedenza possono riguardarla. Se non è sicuro, ne parli con il medico, prima che le venga somministrato Remsima.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico prima o durante il trattamento con Remsima se ha:

Già ricevuto in precedenza un medicinale contenente infliximab

- Informi il medico se è già stato sottoposto in passato a trattamento con medicinali contenenti infliximab e se sta ricominciando il trattamento con Remsima.
- Se ha interrotto il trattamento con infliximab per più di 16 settimane, esiste un aumentato rischio di reazioni allergiche, quando ricomincia il trattamento con Remsima.

Infezioni

- Informi il medico, prima che le venga somministrato Remsima, se ha un'infezione, anche se di entità assai lieve.
- Informi il medico prima che le venga somministrato Remsima se ha mai vissuto o viaggiato in un'area dove infezioni chiamate istoplasmosi, coccidioidomicosi, o blastomicosi sono comuni. Queste infezioni sono causate da specifici tipi di funghi che possono colpire i polmoni o altre parti del corpo.
- Può essere più facilmente soggetto ad infezioni, quando trattato con Remsima. Se ha 65 anni o più, ha un rischio maggiore.
- Queste infezioni possono essere gravi e comprendono tubercolosi, infezioni causate da virus, funghi, batteri, o altri organismi presenti nell'ambiente e sepsi che possono essere pericolose per la vita.

Informi subito il medico se presenta sintomi di infezione durante il trattamento con Remsima. I sintomi comprendono febbre, tosse, sintomi simili all'influenza, senso di malessere, arrossamento della pelle o pelle molto calda, ferite o problemi ai denti. Il medico può raccomandare di interrompere temporaneamente di Remsima.

Tubercolosi (TBC)

- È molto importante che informi il medico se ha mai avuto la tubercolosi o se è stato a stretto contatto con persone che hanno avuto o che hanno la tubercolosi.
- Il medico eseguirà degli esami per valutare se ha la tubercolosi. Sono stati segnalati alcuni casi di tubercolosi in pazienti trattati con infliximab, anche in pazienti che erano stati trattati con medicinali per la TBC. Il medico registrerà questi esami sulla Scheda di Allerta per il paziente.
- Se il medico ritiene che sia a rischio di tubercolosi, è possibile che venga trattato con medicinali per la tubercolosi prima che le venga somministrato Remsima.

Informi subito il medico se nota segni di tubercolosi durante il trattamento con Remsima. I segni comprendono tosse persistente, perdita di peso, sensazione di stanchezza, febbre, sudorazione notturna.

Virus dell'epatite B

- Informi il medico prima che le venga somministrato Remsima se è un portatore di epatite B o se in passato ha avuto l'epatite B.
- Informi il medico se crede di poter essere a rischio di contrarre l'epatite B.
- Il medico deve valutare se ha il virus dell'epatite B.
- Il trattamento con i bloccanti del TNF come Remsima può causare la riattivazione del virus dell'epatite B in pazienti portatori di questo virus, che in alcuni casi può causare la morte.
- Se si verifica la riattivazione dell'epatite B, il medico potrebbe dover interrompere il trattamento e potrebbe somministrarle medicinali come un'efficace terapia antivirale con terapia di supporto.

Problemi al cuore

- Informi il medico se ha eventuali problemi al cuore, come insufficienza cardiaca lieve.
- Il medico terrà strettamente monitorato il suo cuore.

Informi immediatamente il medico se nota nuovi segni di insufficienza cardiaca o un loro peggioramento durante il trattamento con Remsima. I segni comprendono respiro corto o gonfiore dei piedi.

Tumore e linfoma

- Informi il medico prima che le venga somministrato Remsima, se ha o ha avuto un linfoma (un tipo di tunore del sangue) o altri tipi di tumore.
- I pazienti con artrite reumatoide severa, che hanno sofferto di questa malattia per molto tempo, possono presentare un rischio di sviluppo di linfoma maggiore.
- Bambini e adulti che assumono Remsima possono avere un aumentato rischio di sviluppare un linfoma o un altro tipo di tumore.
- Alcuni pazienti che sono stati trattati con bloccanti il TNF, compreso infliximab, hanno sviluppato un raro tipo di tumore chiamato linfoma epatosplenico a cellule T. La maggior parte di questi pazienti erano adolescenti o giovani di sesso maschile e la maggior parte erano affetti da malattia di Crohn o colite ulcerosa. Questo tipo di tumore è in genere letale. Quasi tutti i pazienti sono stati trattati anche con medicinali contenenti azatioprina o mercaptopurina in aggiunta a bloccanti del TNF.
- Alcuni pazienti trattati con infliximab hanno sviluppato alcuni tipi di cancro della pelle. Se si verificano variazioni nella pelle o escrescenze sulla pelle durante o dopo la terapia, informi il medico.
- Alcune donne in trattamento per l'artrite reumatoide con infliximab hanno sviluppato un tumore della cervice uterina. Alle donne che assumono Remsima comprese quelle di oltre 60 anni di età, il medico può raccomandare uno screening periodico per il cancro cervicale.

Malattia polmonare o forti fumatori

- Informi il medico prima che le venga somministrato Remsima se ha una malattia dei polmoni chiamata malattia polmonare cronico-ostruttiva (COPD) o se è un assiduo fumatore.
- I pazienti con COPD e che sono forti fumatori possono presentare aumentato rischio di tumore se in trattamento con Remsima.

Malattia del sistema nervoso

- Informi il medico prima che le venga somministrato Remsima se ha o ha avuto un problema a livello del sistema nervoso. Questo comprende sclerosi multipla, sindrome di Guillain-Barré, attacchi o diagnosi di “neurite ottica”.

Informi subito il medico se nota sintomi di una malattia nervosa durante il trattamento con Remsima. I segni comprendono alterazioni della visione, debolezza a braccia e gambe, torpore o formicolio in qualsiasi parte del corpo.

Aperture anomale della pelle

- Informi il medico se presenta eventuali aperture anomale della pelle (fistole), prima che le venga somministrato Remsima.

Vaccinazioni

- Informi il medico se è stato recentemente vaccinato o se ha in programma di essere vaccinato.
- Deve ricevere le vaccinazioni raccomandate prima di iniziare il trattamento con Remsima. Può ricevere alcuni vaccini durante il trattamento con Remsima, ma non deve ricevere vaccini vivi (vaccini che contengono un agente infettivo vivo, ma attenuato) mentre è in trattamento con Remsima perché possono causare infezioni.
- Se ha ricevuto Remsima mentre era in gravidanza, il bambino può avere un rischio maggiore di contrarre un’infezione in seguito alla somministrazione di un vaccino vivo durante il primo anno di vita. È importante che informi il pediatra e gli altri operatori sanitari dell'uso di Remsima affinché possano decidere quando il suo bambino debba ricevere qualsiasi vaccino, compresi i vaccini vivi come il vaccino BCG (usato per prevenire la tubercolosi).

- Se sta allattando, è importante che informi il pediatra e gli altri operatori sanitari dell'uso di Remsima prima che al suo bambino venga somministrato qualsiasi tipo di vaccino. Per ulteriori informazioni vedere il paragrafo Gravidanza, allattamento e fertilità.

Agenti terapeutici infettivi

- Si rivolga al medico se ha recentemente assunto o ha in programma di assumere un trattamento con un agente terapeutico infettivo (come l'instillazione di BCG usata per il trattamento del cancro).

Operazioni o procedure odontoiatriche

- Informi il medico se dovrà essere sottoposto a eventuali interventi o cure odontoiatriche.
- Informi il chirurgo o il dentista che è in trattamento con Remsima, mostrando la scheda di promemoria per il paziente.

Problemi al fegato

- Alcuni pazienti in trattamento con infliximab hanno sviluppato gravi problemi al fegato.

Informi immediatamente il medico se presenta sintomi di problemi al fegato durante il trattamento con Remsima. I segni includono ingiallimento della pelle e degli occhi, urine di colore marrone scuro, dolore o gonfiore nella parte superiore destra dello stomaco, dolore articolare, eruzioni cutanee o febbre.

Riduzione del numero delle cellule del sangue

- In alcuni pazienti in trattamento con infliximab, l'organismo può non essere in grado di produrre sufficienti cellule del sangue che aiutano a combattere le infezioni o aiutano a smettere di sanguinare.

Informi immediatamente il medico se presenta sintomi di riduzione del numero delle cellule del sangue durante il trattamento con Remsima. I segni includono febbre persistente, più facile sanguinamento o formazione di lividi, piccole macchie rosse o viola causate dal sanguinamento sotto la pelle o aspetto pallido.

Disturbo del sistema immunitario

- Alcuni pazienti in trattamento con infliximab hanno sviluppato sintomi di un disturbo del sistema immunitario chiamato lupus.

Informi immediatamente il medico se sviluppa sintomi di lupus durante il trattamento con Remsima. I segni includono dolore articolare o un'eruzione cutanea, sulle guance o sulle braccia, che è sensibile al sole.

Bambini e adolescenti
Le informazioni sopra riportate si applicano anche a bambini e adolescenti. Inoltre:

- Alcuni pazienti bambini e adolescenti che hanno assunto medicinali bloccanti il TNF, come infliximab, hanno sviluppato tumori, compresi quelli di tipo inusuale, che talvolta hanno avuto esito fatale.
- Rispetto agli adulti, più bambini che prendevano infliximab hanno sviluppato infezioni.
- I bambini devono ricevere le vaccinazioni raccomandate prima di iniziare il trattamento con Remsima. I bambini possono ricevere alcuni vaccini durante il trattamento con Remsima, ma non devono ricevere vaccini vivi mentre sono in trattamento con Remsima.

Remsima deve essere usato nei bambini solo per la malattia di Crohn o per la colite ulcerosa. Questi bambini devono avere un'età pari o superiore a 6 anni.

Se non è sicuro che una delle condizioni citate in precedenza possa riguardarla, si rivolga al medico prima che le somministrino Remsima.

Altri medicinali e Remsima
I pazienti con malattie infiammatorie assumono già medicinali per il trattamento della malattia. Questi medicinali possono causare effetti indesiderati. Il medico le consiglierà quali altri medicinali deve continuare ad assumere mentre è in terapia con Remsima.

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compreso qualsiasi altro medicinale per trattare la malattia di Crohn, la colite ulcerosa, l'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante, l'artrite psoriasica o la psoriasi o medicinali che si ottengono senza prescrizione medica, come vitamine e medicinali d'erboristeria.

In particolare, informi il medico se sta usando uno qualsiasi di questi medicinali:
- Medicinali che agiscono sul sistema immunitario.
- Kineret (che contiene anakinra). Remsima e Kineret non devono essere somministrati insieme.
- Orencia (che contiene abatacept). Remsima e Orencia non devono essere somministrati insieme.

Durante il trattamento con Remsima non le devono essere somministrati vaccini vivi. Nel caso stesse usando Remsima durante la gravidanza o se sta ricevendo Remsima durante l'allattamento, informi il pediatra e gli altri operatori sanitari che si prendono cura del bambino dell'uso di Remsima prima che al bambino venga somministrato qualsiasi tipo di vaccino.

Se non è sicuro che una delle condizioni citate in precedenza possa riguardarla, si rivolga al medico o al farmacista prima che le somministrino Remsima.

Gravidanza, allattamento e fertilità
- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Remsima deve essere utilizzato durante la gravidanza o durante l'allattamento solo se il medico lo ritiene necessario.
- Deve evitare la gravidanza quando è in trattamento con Remsima e almeno nei 6 mesi successivi all'interruzione del trattamento. Parli con il medico per l'utilizzo di un adeguato contraccettivo in questo periodo.
- Se ha ricevuto Remsima durante la gravidanza, il bambino può avere un rischio maggiore di contrarre un'infezione.
- È importante che informi il pediatra e gli altri operatori sanitari dell'uso di Remsima prima che al bambino venga somministrato qualsiasi tipo di vaccino. Se ha ricevuto Remsima durante la gravidanza, la somministrazione del vaccino BCG (usato per prevenire la tubercolosi) al bambino nei 12 mesi successivi alla nascita può dare luogo a un'infezione con gravi complicazioni, compresa la morte. I vaccini vivi come il vaccino BCG non devono essere somministrati al bambino nei 12 mesi successivi alla nascita, a meno che il pediatra raccomandi diversamente (Per maggiori informazioni vedere il paragrafo sulle vaccinazioni).
- Se sta allattando, è importante che informi il pediatra e gli altri operatori sanitari dell'uso di Remsima prima che al bambino venga somministrato qualsiasi tipo di vaccino. I vaccini vivi non devono essere somministrati al bambino durante l'allattamento, a meno che il pediatra raccomandi diversamente.
- Nei lattanti nati da donne trattate con infliximab durante la gravidanza sono state segnalate severe diminuzioni del numero dei globuli bianchi. Se il bambino ha febbri o infezioni continue contatti immediatamente il medico del bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
È improbabile che Remsima abbia effetti sulla capacità di guidare o usare macchinari. Se si sente stanco, se le gira la testa o non si sente bene dopo il trattamento con Remsima, non deve guidare o utilizzare strumenti o macchinari.

Remsima contiene sodio
Remsima contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio". Tuttavia, prima della somministrazione, Remsima viene miscelato con una soluzione contenente sodio. Informi il medico se sta seguendo una dieta a basso contenuto di sale.

Remsima contiene polisorbato 80
Questo medicinale contiene 0,5 mg di polisorbato 80 per ogni flaconcino. I polisorbati possono causare reazioni allergiche. In caso di allergie note, consultare un medico.

3. Come viene somministrato Remsima

Artrite reumatoide
La dose abituale è di 3 mg per ogni kg di peso corporeo.

Artrite psoriasica, spondilite anchilosante (Malattia di Bechterew), psoriasi, colite ulcerosa e malattia di Crohn
La dose abituale è di 5 mg per ogni kg di peso corporeo.

Come viene somministrato Remsima
- Remsima le sarà somministrato dal medico o da un infermiere.
- Il medico o l'infermiere preparerà il medicinale per l'infusione.
- Il medicinale sarà somministrato tramite infusione (fleboclisi) (nell'arco di tempo di 2 ore) in una vena, solitamente del braccio. Dopo il terzo trattamento, il medico può decidere di somministarle la dose di Remsima nell'arco di tempo di 1 ora.
- Sarà monitorato durante la somministrazione di Remsima e per le 1-2 ore successive.

Quanto Remsima viene somministrato
- Il medico stabilirà la dose e l'intervallo tra le dosi di Remsima. Questo dipenderà dalla malattia, dal peso e dalla risposta al trattamento con Remsima.
- La tabella che segue mostra la frequenza di somministrazione di questo medicinale dopo la prima dose.

2ª dose	2 settimane dopo la 1ª dose
3ª dose	6 settimane dopo la 1ª dose
Ulteriori dosi	Ogni 6-8 settimane, in base alla malattia

Uso nei bambini e negli adolescenti
Nei bambini (di età pari o superiore a 6 anni) trattati per la malattia di Crohn o la colite ulcerosa, la dose raccomandata è uguale a quella degli adulti.

Se le viene somministrato più Remsima di quanto necessario
Poiché questo medicinale le viene somministrato dal medico o da un infermiere, è improbabile che ne riceva troppo. Non sono noti gli effetti indesiderati in seguito a un dosaggio eccessivo di Remsima.

Se dimentica o salta un'infusione di Remsima
Se dimentica o manca ad un appuntamento per la somministrazione di Remsima, prenda un altro appuntamento il prima possibile.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. La maggior parte di questi effetti sono di entità da lieve a moderata. Tuttavia alcuni pazienti possono manifestare gravi effetti indesiderati e richiedere il trattamento medico. Gli effetti

indesiderati possono manifestarsi anche dopo che il trattamento con Remsima è terminato.

Informi immediatamente il medico se nota uno dei seguenti:
- **Segni di una reazione allergica,** come gonfiore del viso, labbra, bocca o gola che può causare difficoltà nel deglutire o respirare, eruzione cutanea, orticaria, gonfiore delle mani, piedi o caviglie. Alcune di queste reazioni possono essere gravi e potenzialmente pericolose per la vita. Una reazione allergica può manifestarsi entro 2 ore dall'iniezione o successivamente. Ulteriori segni di effetti indesiderati di natura allergica che possono manifestarsi fino a 12 giorni dopo l'iniezione comprendono dolori muscolari, febbre, dolore alle articolazioni o alla mandibola, mal di gola o mal di testa.
- **Segni di un problema al cuore**, come fastidio o dolore al torace, dolore al braccio, dolore allo stomaco, respiro affannoso, ansia, senso di vuoto alla testa, capogiro, svenimento, sudorazione, nausea, vomito, palpitazioni o colpi nel torace, un battito cardiaco veloce o lento, e gonfiore dei piedi.
- **Segni di un'infezione (compresa tubercolosi)**, come febbre, sensazione di stanchezza, tosse che potrebbe essere persistente, respiro corto, sintomi simil-influenzali, perdita di peso, sudorazione notturna, diarrea, ferite, raccolta di pus nell'intestino o attorno all'ano (ascesso), problemi dentali o sensazione di bruciore quando si urina.
- **Possibili segni di cancro**, includono ma non sono limitati a gonfiore dei linfonodi, perdita di peso, febbre, noduli cutanei insoliti, alterazioni dei nei o del colore della pelle o sanguinamento vaginale insolito.
- **Segni di un problema polmonare,** come tosse, difficoltà nella respirazione o senso di oppressione al petto.
- **Segni di problemi neurologici (inclusi problemi agli occhi),** come segni di un ictus (improvviso intorpidimento o debolezza del viso, di un braccio o di una gamba, soprattutto su un lato del corpo; improvvisa confusione, difficoltà a parlare o a comprendere; difficoltà a vedere con uno o con entrambi gli occhi, difficoltà a camminare, capogiri, perdita dell'equilibrio o della coordinazione o un mal di testa grave), convulsioni, formicolio/intorpidimento in una qualsiasi parte del corpo o senso di debolezza a braccia o gambe, alterazioni della vista, come visione doppia o altri problemi agli occhi.
- **Segni di un problema al fegato**, (inclusa l'infezione da epatite B, se ha avuto in passato epatite B) come ingiallimento della pelle o degli occhi, urine di colore marrone scuro, dolore o gonfiore nella parte superiore destra dello stomaco, dolore articolare, eruzioni cutanee o febbre.
- **Segni di un disturbo del sistema immunitario chiamato lupus,** come dolore articolare o un'eruzione cutanea sulle guance o braccia che è sensibile al sole (lupus) o tosse, respiro affannoso, febbre o eruzione cutanea (sarcoidosi).
- **Segni di riduzione del numero delle cellule del sangue,** come febbre persistente, più facile sanguinamento o formazione di lividi, piccole macchie rosse o viola causate dal sanguinamento sotto la pelle o aspetto pallido.
- **Segni di gravi problemi della pelle**, come macchie rossastre o chiazze circolari spesso con vescicole centrali sul tronco, ampie aree di pelle desquamata e distaccata (esfoliazione), ulcere della bocca, della gola, del naso, dei genitali e degli occhi o piccole protuberanze piene di pus che possono diffondersi sul corpo. Queste reazioni della pelle possono essere accompagnate da febbre.

Informi immediatamente il medico se nota la comparsa di uno dei sintomi descritti in precedenza

Sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati con Remsima:

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- Dolore allo stomaco, nausea
- Infezioni virali come herpes o influenza
- Infezioni delle vie respiratorie superiori come sinusite
- Mal di testa
- Effetto indesiderato dovuto all'infusione
- Dolore.

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- Variazioni della funzionalità del fegato, aumento degli enzimi del fegato (riscontrato dagli esami del sangue)
- Infezioni di polmoni o torace, come bronchite o polmonite
- Difficoltà respiratorie o dolore durante la respirazione, dolore al torace
- Sanguinamento nello stomaco o nell'intestino, diarrea, indigestione, bruciore di stomaco, stipsi
- Eruzione cutanea tipo orticaria, esantema pruriginoso o pelle secca
- Problemi di equilibrio o sensazione di capogiro
- Febbre, aumento della sudorazione
- Problemi di circolazione, come pressione sanguigna bassa o alta
- Lividi, vampate di calore o sanguinamento dal naso, caldo, pelle arrossata (arrossamento)
- Sensazione di stanchezza o di debolezza
- Infezioni batteriche come infezione generalizzata, ascesso o infezione della pelle (cellulite)
- Infezione della pelle a causa di un fungo
- Problemi del sangue come anemia o bassa conta dei globuli bianchi
- Linfonodi ingrossati
- Depressione, disturbi del sonno
- Problemi agli occhi, inclusi occhi rossi e infezioni
- Battito cardiaco accelerato (tachicardia) o palpitazioni
- Dolore ad articolazioni, muscoli o schiena
- Infezione delle vie urinarie
- Psoriasi, problemi della pelle come eczema e perdita di capelli
- Reazioni al sito di iniezione come dolore, gonfiore, arrossamento o prurito
- Brividi, accumulo di liquidi sotto la pelle che causano gonfiore
- Intorbidimento o sensazione di formicolio.

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- Scarso apporto di sangue, gonfiore di una vena
- Raccolta di sangue all'esterno dei vasi sanguigni (ematoma) o lividi
- Problemi della pelle come formazione di vesciche, verruche, colorazione anomala o pigmentazione anomala della pelle o labbra gonfie o ispessimento della pelle o pelle arrossata, squamosa e screpolata
- Gravi reazioni allergiche (ad es. anafilassi), disturbo del sistema immunitario chiamato lupus, reazioni allergiche alle proteine estranee
- Ferite che tardano a cicatrizzarsi
- Gonfiore del fegato (epatite) o della colecisti (cistifellea), danno al fegato
- Distrazione, irritabilità, confusione, nervosismo
- Problemi agli occhi compresi vista offuscata o ridotta, occhi gonfi od orzaiolo
- Nuova o peggiorata insufficienza cardiaca, rallentamento della frequenza cardiaca
- Svenimento
- Convulsioni, disturbi nervosi
- Perforazione dell'intestino o blocco intestinale, dolore o crampi allo stomaco
- Rigonfiamento del pancreas (pancreatite)
- Infezioni fungine come infezione da lieviti o infezione fungina delle unghie
- Problemi polmonari (come edema)
- Presenza di liquido eccessivo attorno ai polmoni (versamento pleurico), infiammazione degli strati che ricoprono i polmoni (pleurite)
- Restringimento delle vie aeree nei polmoni, causando difficoltà a respirare
- Infiammazione della membrana che riveste i polmoni, causando dolore acuto al torace che peggiora durante la respirazione (pleurite)
- Tubercolosi
- Infezioni dei reni
- Bassa conta delle piastrine, numero eccessivo di globuli bianchi, lividi o macchie nere e blu

- Infezioni a livello della vagina
- Risultati degli esami del sangue che mostrano “anticorpi” contro il suo stesso organismo.
- Variazioni dei livelli di colesterolo e grassi nel sangue.
- Aumento di peso (per la maggior parte dei pazienti, l’aumento di peso è stato minimo).

Raro: può interessare fino a 1 persona su 1.000
- Un tipo di tumore del sangue (linfoma)
- Scarso apporto di ossigeno agli organi attraverso il sangue, problemi di circolazione come il restringimento di un vaso sanguigno
- Infiammazione della membrana che riveste il cervello (meningite)
- Infezioni dovute a un indebolimento del sistema immunitario
- Infezione da epatite B, se ha avuto in passato epatite B
- Infiammazione del fegato causata da un problema del sistema immunitario (epatite autoimmune)
- Problema al fegato che causa ingiallimento della pelle o degli occhi (ittero)
- Rigonfiamento o crescita di tessuti anomali
- Reazione allergica grave che può causare perdita di coscienza e potenzialmente pericolosa per la vita (shock anafilattico)
- Rigonfiamento dei piccoli vasi sanguigni (vasculite)
- Disturbi immunologici che possono interessare i polmoni, la pelle e i linfonodi (come la sarcoidosi)
- Raccolta di cellule del sistema immunitario come risultato di una risposta infiammatoria (lesioni granulomatose)
- Mancanza di interesse o di emozioni
- Gravi problemi della pelle come necrolisi epidermica tossica, Sindrome di Steven-Johnson e pustolosi esantematica acuta generalizzata
- Altri problemi della pelle come eritema multiforme, vescicole e pelle desquamata o foruncoli (foruncolosi)
- Gravi disturbi del sistema nervoso, come mielite trasversa, malattia simil-sclerosi multipla, neurite ottica e sindrome di Guillain-Barré
- Infiammazione dell’occhio che può causare alterazioni della vista, inclusa cecità
- Liquido nella membrana che riveste il cuore (versamento pericardico)
- Gravi problemi ai polmoni (come polmonite interstiziale)
- Melanoma (un tipo di cancro della pelle)
- Tumore della cervice uterina
- Basso numero delle cellule del sangue, compresa una severa diminuzione del numero dei globuli bianchi
- Piccole macchie rosse o viola causate dal sanguinamento sotto la pelle
- Valori anormali di una proteina del sangue chiamata “fattore del complemento” che è parte del sistema immunitario
- Reazioni lichenoidi (eruzione cutanea pruriginosa rossastra/violacea e/o linee filiformi bianco-grigiastre sulle membrane mucose).

Non nota: la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili
- Tumore nei bambini e negli adulti
- Un raro tumore del sangue che colpisce principalmente adolescenti o giovani di sesso maschile (linfoma epatosplenico a cellule T)
- Insufficienza epatica
- Carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di cancro della pelle)
- Sarcoma di Kaposi, una forma rara di cancro correlato a infezione da Herpes virus umano 8. Il sarcoma di Kaposi si manifesta più comunemente con lesioni viola sulla pelle.
- Peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (si presenta come un’eruzione cutanea che si accompagna a debolezza muscolare)
- Infarto cardiaco
- Ictus

- Perdita temporanea della vista durante l'infusione o nelle 2 ore successive all'infusione
- Infezione causata da un vaccino vivo a causa di un sistema immunitario indebolito.
- Problemi a seguito di una procedura medica (compresi problemi infettivi e non infettivi).

Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini e negli adolescenti
Bambini che hanno preso infliximab per la malattia di Crohn hanno mostrato alcune differenze negli effetti indesiderati rispetto agli adulti che hanno preso infliximab per la malattia di Crohn. Gli effetti indesiderati che si sono verificati con maggiore frequenza nei bambini sono stati: basso numero complessivo di globuli rossi (anemia), sangue nelle feci, livelli complessivi bassi di globuli bianchi (leucopenia), rossore o arrossamento (vampate di calore), infezioni virali, basso numero di globuli bianchi che combattono l'infezione (neutropenia), frattura ossea, infezione batterica e reazioni allergiche del tratto respiratorio.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Remsima

Remsima sarà generalmente conservato dal personale sanitario. Se lei dovesse averne bisogno, i dettagli relativi alla conservazione sono i seguenti:
- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo "SCAD"/"EXP" e sull'astuccio dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).
- Questo medicinale può anche essere conservato nella scatola originaria fuori dal frigorifero fino a un massimo di 25 °C per un singolo periodo fino a sei mesi, ma non oltre la data di scadenza originaria. In questa situazione, non deve essere conservato nuovamente in frigorifero. Scrivere la nuova data di scadenza sulla scatola comprendendo giorno/mese/anno. Eliminare questo medicinale se non usato entro la nuova data di scadenza o entro la data di scadenza stampata sulla scatola, qualunque delle due venga prima.
- Quando Remsima è preparato per l'infusione, si raccomanda di usarlo il prima possibile (entro 3 ore). Tuttavia, se la soluzione è preparata in condizioni di completa assenza di germi, può essere conservato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C - 8 °C fino a 60 giorni e per ulteriori 24 ore a 25 °C dopo la rimozione dal frigorifero.
- Non usi questo medicinale se è di colore alterato o se presenta particelle.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Remsima
- Il principio attivo è infliximab. Ogni flaconcino contiene 100 mg di infliximab. Dopo la preparazione ogni mL contiene 10 mg di infliximab.
- Gli altri componenti sono saccarosio, polisorbato 80 (E433), sodio diidrogeno fosfato monoidrato e disodio fosfato diidrato.

Descrizione dell'aspetto di Remsima e contenuto della confezione
Remsima è fornito in un flaconcino di vetro contenente la polvere per concentrato per soluzione per infusione. La polvere è bianca.

Remsima è disponibile in confezioni da 1, 2, 3, 4 o 5 flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungheria

Produttore

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Germania

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Francia

Kymos, SL
Ronda De Can Fatjó,
7B. 08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Spagna

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft
Тел.: + 36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark
Orion Pharma A/S
Tlf.: + 45 86 14 00 00

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: + 356 2093 9800
info@mint.com.mt

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: + 49 30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: +31 20 888 7300

Eesti
Orion Pharma Eesti OÜ
Tel: + 372 6 644 550

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 - 120

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: + 34 93 700 25 25

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tel: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
OKTAL PHARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6595 777
oktal-pharma@oktal-pharma.hr

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Via Luigi Galvani, 24 - 20124 Milano (MI)
Tel: +39 0247 927040

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: + 357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Norge
Orion Pharma AS
Tlf: + 47 40 00 42 10

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel.: +43 1 97 99 860
office@astropharma.at

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Portugal
Celltrion Portugal, Unipessoal Lda.
Tel: + 351 21 936 8542

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft
Tel: + 36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 519 29 22
info@oktal-pharma.si

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Suomi/Finland
Orion Pharma
Puh/Tel: + 358 10 4261

Sverige
Orion Pharma AB
Tel: + 46 8 623 64 40

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

I pazienti trattati con Remsima devono ricevere la scheda di promemoria per il paziente.

Istruzioni per l'uso e la manipolazione – condizioni di conservazione

Conservare a 2 °C - 8 °C.

Remsima può essere conservato a temperature non superiori ai 25 °C per un singolo periodo fino a 6 mesi, ma che non oltrepassi la data di scadenza originaria. La nuova data di scadenza deve essere scritta sulla scatola. Dopo la rimozione dal frigorifero, Remsima non deve essere conservato nuovamente in frigorifero.

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione – ricostituzione, diluizione e somministrazione

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

1. Calcolare la dose ed il numero di flaconcini di Remsima necessari. Ogni flaconcino di Remsima contiene 100 mg di infliximab. Calcolare il volume totale richiesto della soluzione di Remsima ricostituita.

2. In condizioni asettiche, ricostituire ogni flaconcino di Remsima con 10 mL di acqua per preparazioni iniettabili con una siringa con ago di calibro 21 gauge (0,8 mm) o più piccolo. Togliere la linguetta in alluminio del flaconcino e pulire la parte superiore con un batuffolo di cotone imbevuto di alcool al 70%. Inserire l'ago della siringa nel flaconcino attraverso il centro del tappo in gomma e dirigere il flusso di acqua per preparazioni iniettabili verso la parete di vetro del flaconcino. Fare ruotare delicatamente la soluzione per sciogliere completamente la polvere liofilizzata. Non scuotere energicamente o a lungo. NON AGITARE. Durante la ricostituzione si può verificare la formazione di schiuma. Lasciare riposare la soluzione ricostituita per 5 minuti. Controllare che la soluzione sia da incolore a gialla ed opalescente; la soluzione può presentare alcune piccole particelle traslucide, dato che infliximab è una proteina. Non usare la soluzione se si notano particelle opache, cambiamento di colore o altri corpi estranei.

3. Diluire a 250 mL il volume totale della dose di soluzione ricostituita di Remsima utilizzando una soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per infusione. Non diluire la soluzione ricostituita di Remsima con qualsiasi altro diluente. La diluizione può essere effettuata prelevando un volume di soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per infusione, dal flacone di vetro o dalla sacca per infusione da 250 mL, pari al volume di Remsima ricostituito. Aggiungere lentamente il volume totale di soluzione ricostituita di Remsima al flacone o alla sacca per infusione da 250 mL. Mescolare delicatamente. Per volumi superiori a 250 mL, usare una sacca per infusione più grande (ad es. 500 mL, 1.000 mL) oppure più sacche per infusione da 250 mL, al fine di assicurare che la concentrazione della soluzione per infusione non superi i 4 mg/mL. Se conservata in frigorifero dopo la ricostituzione e la diluizione, la soluzione per infusione deve essere riportata a temperatura ambiente a 25 °C per 3 ore prima di procedere come indicato al punto 4 (infusione). La conservazione per periodi superiori alle 24 ore a 2 °C-8 °C si applica solamente alla preparazione di Remsima nella sacca per infusione.

4. Somministrare la soluzione per infusione per un tempo di infusione non inferiore a quello raccomandato (vedere paragrafo 3). Utilizzare solo un set per infusione con un filtro in linea sterile, non pirogeno, con bassa capacità legante le proteine (diametro dei pori 1,2 micrometri o meno). Poiché non è contenuto nessun conservante, si raccomanda di iniziare la somministrazione della soluzione per infusione endovenosa non appena possibile ed entro 3 ore dalla ricostituzione e diluizione. Se non viene utilizzata immediatamente, i tempi di

conservazione durante l’uso e le condizioni di conservazione precedenti all’uso sono una responsabilità dell’utilizzatore e di norma non dovrebbero superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C - 8 °C, a meno che la ricostituzione/diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate. La soluzione non utilizzata non deve essere conservata per un successivo utilizzo.

5. Prima della somministrazione, controllare visivamente Remsima per accertarsi dell’assenza di particelle o di cambiamento di colore. Se si osservano particelle opache, cambiamento di colore o particelle estranee, non utilizzare.

6. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Remsima 120 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
infliximab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le darà anche una scheda di promemoria per il paziente, che contiene informazioni importanti sulla sicurezza di cui deve essere messo al corrente prima e durante il trattamento con Remsima.
- Quando inizia una nuova scheda, tenga questa scheda come riferimento per 4 mesi dopo l'ultima dose di Remsima.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Remsima e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Remsima
3. Come usare Remsima
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Remsima
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso

1. Cos'è Remsima e a cosa serve

Remsima contiene il principio attivo infliximab. Infliximab è un anticorpo monoclonale – un tipo di proteina che si lega a uno specifico bersaglio nell'organismo chiamato TNF (fattore di necrosi tumorale) alfa.

Remsima appartiene a un gruppo di medicinali chiamati "bloccanti del fattore di necrosi tumorale (TNF)". È utilizzato negli adulti per il trattamento delle seguenti malattie infiammatorie:
- Artrite reumatoide
- Artrite psoriasica
- Spondilite anchilosante (malattia di Bechterew)
- Psoriasi
- Malattia di Crohn
- Colite ulcerosa.

Remsima agisce legandosi selettivamente al TNF alfa e bloccando la sua azione. Il TNF alfa è coinvolto nei processi infiammatori dell'organismo, quindi, bloccandolo è possibile ridurre l'infiammazione nell'organismo.

Artrite reumatoide
L'artrite reumatoide è una malattia infiammatoria delle articolazioni. Se soffre di artrite reumatoide, sarà inizialmente trattato con altri medicinali. Se questi medicinali non dovessero funzionare adeguatamente, sarà trattato con Remsima in associazione a un altro medicinale chiamato metotrexato per:
- ridurre i segni e i sintomi della malattia,
- rallentare la progressione del danno a livello delle articolazioni,

- migliorare la funzione fisica.

Artrite psoriasica
L'artrite psoriasica è una malattia infiammatoria delle articolazioni, solitamente accompagnata da psoriasi. Se soffre di artrite psoriasica, sarà trattato prima con altri medicinali. Se questi medicinali non dovessero funzionare adeguatamente, sarà trattato con Remsima per:
- ridurre i segni e i sintomi della malattia,
- rallentare la progressione del danno a livello delle articolazioni,
- migliorare la funzione fisica.

Spondilite anchilosante (malattia di Bechterew)
La spondilite anchilosante è una malattia infiammatoria della colonna vertebrale. Se soffre di spondilite anchilosante, sarà trattato prima con altri medicinali. Se questi medicinali non dovessero funzionare adeguatamente, sarà trattato con Remsima per:
- ridurre i segni e i sintomi della malattia,
- migliorare la funzione fisica.

Psoriasi
La psoriasi è una malattia infiammatoria della pelle. Se soffre di psoriasi a placche di grado da moderato a grave, sarà trattato prima con altri medicinali o altri trattamenti, quali la fototerapia. Se questi medicinali o trattamenti non dovessero funzionare adeguatamente, sarà trattato con Remsima per ridurre i segni e i sintomi della malattia.

Colite ulcerosa
La colite ulcerosa è una malattia infiammatoria dell'intestino. Se soffre di colite ulcerosa, sarà trattato prima con altri medicinali. Se questi medicinali non dovessero funzionare adeguatamente, le sarà somministrato Remsima per trattare la malattia.

Malattia di Crohn
La malattia di Crohn è una malattia infiammatoria dell'intestino. Se soffre di malattia di Crohn, sarà trattato prima con altri medicinali. Se questi medicinali non dovessero funzionare adeguatamente, sarà trattato con Remsima per:
- trattare la Malattia di Crohn in fase attiva
- ridurre il numero di aperture anomale (fistole) tra l'intestino e la pelle, per le quali altri medicinali o la chirurgia si sono rivelati inadeguati.

2. Cosa deve sapere prima di usare Remsima

Non deve usare Remsima se
- è allergico a infliximab o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6),
- è allergico (ipersensibile) alle proteine del topo,
- ha la tubercolosi (TBC) o un'altra infezione grave come polmonite o sepsi (infezione batterica grave del sangue),
- ha un'insufficienza cardiaca che sia moderata o grave.

Non usi Remsima se una delle condizioni citate in precedenza possono riguardarla. Se non è sicuro, ne parli con il medico, prima che le venga somministrato Remsima.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico prima o durante il trattamento con Remsima se ha:

Già ricevuto in precedenza un medicinale contenente infliximab

- Informi il medico se è già stato sottoposto in passato a trattamento con medicinali contenenti infliximab e se sta ricominciando il trattamento con Remsima.
- Se ha interrotto il trattamento con infliximab per più di 16 settimane, esiste un aumentato rischio di reazioni allergiche, quando ricomincia il trattamento con Remsima.

Reazioni localizzate al sito d'iniezione

- Alcuni pazienti che hanno ricevuto infliximab mediante iniezione sotto la pelle hanno manifestato reazioni localizzate al sito d'iniezione. I segni di una reazione localizzata al sito d'iniezione possono includere rossore, dolore, prurito, gonfiore, indurimento, lividi, sanguinamento, sensazione di freddo, formicolio, irritazione, eruzione cutanea, ulcera, orticaria, vescicole e crosta sulla pelle del sito d'iniezione.
- La maggior parte di queste reazioni sono da lievi a moderate e la maggior parte si sono risolte da sole entro un giorno.

Infezioni

- Informi il medico, prima che le venga somministrato Remsima, se ha un'infezione, anche se di entità assai lieve.
- Informi il medico prima che le venga somministrato Remsima se ha mai vissuto o viaggiato in un'area dove infezioni chiamate istoplasmosi, coccidioidomicosi, o blastomicosi sono comuni. Queste infezioni sono causate da specifici tipi di funghi che possono colpire i polmoni o altre parti del corpo.
- Può essere più facilmente soggetto ad infezioni, quando trattato con Remsima. Se ha 65 anni o più, ha un rischio maggiore.
- Queste infezioni possono essere gravi e comprendono tubercolosi, infezioni causate da virus, funghi, batteri, o altri organismi presenti nell'ambiente e sepsi che possono essere pericolose per la vita.

Informi subito il medico se presenta sintomi di infezione durante il trattamento con Remsima. I sintomi comprendono febbre, tosse, sintomi simili all'influenza, senso di malessere, arrossamento della pelle o pelle molto calda, ferite o problemi ai denti. Il medico può raccomandare di interrompere temporaneamente la somministrazione di Remsima.

Tubercolosi (TBC)

- È molto importante che informi il medico se ha mai avuto la tubercolosi o se è stato a stretto contatto con persone che hanno avuto o che hanno la tubercolosi.
- Il medico eseguirà degli esami per valutare se ha la tubercolosi. Sono stati segnalati alcuni casi di tubercolosi in pazienti trattati con infliximab, anche in pazienti che erano stati trattati con medicinali per la TBC. Il medico registrerà questi esami sulla Scheda di Allerta per il paziente.
- Se il medico ritiene che sia a rischio di tubercolosi, è possibile che venga trattato con medicinali per la tubercolosi prima che le venga somministrato Remsima.

Informi subito il medico se nota segni di tubercolosi durante il trattamento con Remsima. I segni comprendono tosse persistente, perdita di peso, sensazione di stanchezza, febbre, sudorazione notturna.

Virus dell'epatite B

- Informi il medico prima di usare Remsima se è un portatore di epatite B o se in passato ha avuto l'epatite B.
- Informi il medico se crede di poter essere a rischio di contrarre l'epatite B.
- Il medico deve valutare se ha il virus dell'epatite B.
- Il trattamento con i bloccanti del TNF come Remsima può causare la riattivazione del virus dell'epatite B in pazienti portatori di questo virus, che in alcuni casi può causare la morte.

- Se si verifica la riattivazione dell'epatite B, il medico potrebbe dover interrompere il trattamento e potrebbe somministrarle medicinali come un'efficace terapia antivirale con terapia di supporto.

Problemi al cuore

- Informi il medico se ha eventuali problemi al cuore, come insufficienza cardiaca lieve.
- Il medico terrà strettamente monitorato il suo cuore.

Informi immediatamente il medico se nota nuovi segni di insufficienza cardiaca o un loro peggioramento durante il trattamento con Remsima. I segni comprendono respiro corto o gonfiore dei piedi.

Tumore e linfoma

- Informi il medico prima che le venga somministrato Remsima, se ha o ha avuto un linfoma (un tipo di tumore del sangue) o altri tipi di tumore.
- I pazienti con artrite reumatoide severa, che hanno sofferto di questa malattia per molto tempo, possono presentare un rischio di sviluppo di linfoma maggiore.
- I pazienti che assumono Remsima possono avere un aumentato rischio di sviluppare un linfoma o un altro tipo di tumore.
- Alcuni pazienti che sono stati trattati con bloccanti il TNF, compreso infliximab hanno sviluppato un raro tipo di tumore chiamato linfoma epatosplenico a cellule T. La maggior parte di questi pazienti erano adolescenti o giovani di sesso maschile e la maggior parte erano affetti da malattia di Crohn o colite ulcerosa. Questo tipo di tumore è in genere letale. Quasi tutti i pazienti sono stati trattati anche con medicinali contenenti azatioprina o mercaptopurina in aggiunta a bloccanti del TNF.
- Alcuni pazienti trattati con infliximab hanno sviluppato alcuni tipi di tumore della pelle. Se si verificano variazioni nella pelle o escrescenze sulla pelle durante o dopo la terapia, informi il medico.
- Alcune donne in trattamento per l'artrite reumatoide con infliximab hanno sviluppato un tumore della cervice uterina. Alle donne che assumono Remsima comprese quelle di oltre 60 anni di età, il medico può raccomandare uno screening periodico per il cancro cervicale.

Malattia polmonare o forti fumatori

- Informi il medico prima che le venga somministrato Remsima se ha una malattia dei polmoni chiamata malattia polmonare cronico-ostruttiva (COPD) o se è un assiduo fumatore.
- I pazienti con COPD e che sono forti fumatori possono presentare aumentato rischio di tumore se in trattamento con Remsima.

Malattia del sistema nervoso

- Informi il medico prima che le venga somministrato Remsima se ha o ha avuto un problema a livello del sistema nervoso. Questo comprende sclerosi multipla, sindrome di Guillain-Barré, attacchi o diagnosi di "neurite ottica".

Informi subito il medico se nota sintomi di una malattia nervosa durante il trattamento con Remsima. I segni comprendono alterazioni della visione, debolezza a braccia e gambe, torpore o formicolio in qualsiasi parte del corpo.

Aperture anomale della pelle

- Informi il medico se presenta eventuali aperture anomale della pelle (fistole), prima che le venga somministrato Remsima.

Vaccinazioni

- Informi il medico se è stato recentemente vaccinato o se ha in programma di essere vaccinato.

- Deve ricevere le vaccinazioni raccomandate prima di iniziare il trattamento con Remsima. Può ricevere alcuni vaccini durante il trattamento con Remsima, ma non deve ricevere vaccini vivi (vaccini che contengono un agente infettivo vivo, ma attenuato) mentre è in trattamento con Remsima perché possono causare infezioni.
- Se ha ricevuto Remsima mentre era in gravidanza, il bambino può avere un rischio maggiore di contrarre un'infezione in seguito alla somministrazione di un vaccino vivo durante il primo anno di vita. È importante che informi il pediatra e gli altri operatori sanitari dell'uso di Remsima affinché possano decidere quando il suo bambino debba ricevere qualsiasi vaccino, compresi i vaccini vivi come il vaccino BCG (usato per prevenire la tubercolosi).
- Se sta allattando, è importante che informi il pediatra e gli altri operatori sanitari dell'uso di Remsima prima che al suo bambino venga somministrato qualsiasi tipo di vaccino. Per ulteriori informazioni vedere il paragrafo Gravidanza, allattamento e fertilità.

Agenti terapeutici infettivi

- Si rivolga al medico se ha recentemente assunto o ha in programma di assumere un trattamento con un agente terapeutico infettivo (come l'instillazione di BCG usata per il trattamento del cancro).

Operazioni o procedure odontoiatriche

- Informi il medico se dovrà essere sottoposto a eventuali interventi o cure odontoiatriche.
- Informi il chirurgo o il dentista che è in trattamento con Remsima, mostrando la scheda di promemoria per il paziente.

Problemi al fegato

- Alcuni pazienti in trattamento con infliximab hanno sviluppato gravi problemi al fegato.
- Informi immediatamente il medico se presenta sintomi di problemi al fegato durante il trattamento con Remsima. I segni includono ingiallimento della pelle e degli occhi, urine di colore marrone scuro, dolore o gonfiore nella parte superiore destra dello stomaco, dolore articolare, eruzioni cutanee o febbre.

Riduzione del numero delle cellule del sangue

- In alcuni pazienti in trattamento con infliximab, l'organismo può non essere in grado di produrre sufficienti cellule del sangue che aiutano a combattere le infezioni o aiutano a smettere di sanguinare.
- Informi immediatamente il medico se presenta sintomi di riduzione del numero delle cellule del sangue durante il trattamento con Remsima. I segni includono febbre persistente, più facile sanguinamento o formazione di lividi, piccole macchie rosse o viola causate dal sanguinamento sotto la pelle o aspetto pallido.

Disturbo del sistema immunitario

- Alcuni pazienti in trattamento con infliximab hanno sviluppato sintomi di un disturbo del sistema immunitario chiamato lupus.
- Informi immediatamente il medico se sviluppa sintomi di lupus durante il trattamento con Remsima. I segni includono dolore articolare o un'eruzione cutanea, sulle guance o sulle braccia, che è sensibile al sole.

Bambini e adolescenti
Non somministrare questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni poiché non vi sono dati che dimostrino che questo medicinale sia sicuro ed efficace in tale fascia d'età.

Altri medicinali e Remsima
I pazienti con malattie infiammatorie assumono già medicinali per il trattamento della malattia. Questi medicinali possono causare effetti indesiderati. Il medico le consiglierà quali altri medicinali deve continuare ad assumere mentre è in terapia con Remsima.

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compreso qualsiasi altro medicinale per trattare la malattia di Crohn, la colite ulcerosa, l'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante, l'artrite psoriasica o la psoriasi o medicinali che si ottengono senza prescrizione medica, come vitamine e medicinali d'erboristeria.

In particolare, informi il medico se sta usando uno qualsiasi di questi medicinali:
- Medicinali che agiscono sul sistema immunitario.
- Kineret (che contiene anakinra). Remsima e Kineret non devono essere somministrati insieme.
- Orencia (che contiene abatacept). Remsima e Orencia non devono essere somministrati insieme.

Durante il trattamento con Remsima non le devono essere somministrati vaccini vivi. Nel caso stesse usando Remsima durante la gravidanza o se sta ricevendo Remsima durante l'allattamento, informi il pediatra e gli altri operatori sanitari che si prendono cura del bambino dell'uso di Remsima prima che al bambino venga somministrato qualsiasi tipo di vaccino.

Se non è sicuro che una delle condizioni citate in precedenza possa riguardarla, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Remsima.

Gravidanza, allattamento e fertilità
- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Remsima deve essere utilizzato durante la gravidanza o durante l'allattamento solo se il medico lo ritiene necessario.
- Deve evitare la gravidanza quando è in trattamento con Remsima e almeno nei 6 mesi successivi all'interruzione del trattamento. Parli con il medico per l'utilizzo di un adeguato contraccettivo in questo periodo.
- Se ha ricevuto Remsima durante la gravidanza, il bambino può avere un rischio maggiore di contrarre un'infezione.
- È importante che informi il pediatra e gli altri operatori sanitari dell'uso di Remsima prima che al bambino venga somministrato qualsiasi tipo di vaccino. Se ha ricevuto Remsima durante la gravidanza, la somministrazione del vaccino BCG (usato per prevenire la tubercolosi) al bambino nei 12 mesi successivi alla nascita può dare luogo a un'infezione con gravi complicazioni, compresa la morte. I vaccini vivi come il vaccino BCG non devono essere somministrati al bambino nei 12 mesi successivi alla nascita, a meno che il pediatra raccomandi diversamente. Per maggiori informazioni vedere il paragrafo sulle vaccinazioni.
- Se sta allattando, è importante che informi il pediatra e gli altri operatori sanitari dell'uso di Remsima prima che al bambino venga somministrato qualsiasi tipo di vaccino. I vaccini vivi non devono essere somministrati al bambino durante l'allattamento, a meno che il pediatra raccomandi diversamente.
- Nei lattanti nati da donne trattate con infliximab durante la gravidanza sono state segnalate severe diminuzioni del numero dei globuli bianchi. Se il bambino ha febbre o infezioni continue contatti immediatamente il medico del bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
È improbabile che Remsima abbia effetti sulla capacità di guidare o usare macchinari. Se si sente stanco, se le gira la testa o non si sente bene dopo il trattamento con Remsima, non deve guidare o utilizzare strumenti o macchinari.

Remsima contiene sodio e sorbitolo
Remsima contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio" e 45 mg di sorbitolo in ogni dose da 120 mg.

Remsima contiene polisorbato 80
Questo medicinale contiene 0,5 mg di polisorbato 80 per ogni siringa preriempita equivalente a 0,5 mg/mL. I polisorbati possono causare reazioni allergiche. In caso di allergie note, consultare un medico.

3. Come usare Remsima

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Artrite reumatoide
Il medico inizierà il suo trattamento con o senza due dosi di infliximab da 3 mg per ogni kg di peso corporeo mediante infusione endovenosa (le saranno somministrate in una vena, solitamente nel braccio, nell'arco di 2 ore). Se per iniziare il trattamento vengono somministrate le dosi di infliximab mediante infusione endovenosa, le saranno somministrate a 2 settimane di distanza mediante infusione endovenosa. Dopo 4 settimane dall'ultima infusione endovenosa, le sarà somministrato Remsima mediante iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea). Se per iniziare il trattamento vengono somministrate le dosi di Remsima mediante iniezione sottocutanea, Remsima 120 mg deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea seguita da ulteriori iniezioni sottocutanee 1, 2, 3 e 4 settimane dopo la prima iniezione e successivamente ogni 2 settimane.
La dose abituale raccomandata di Remsima iniezione sottocutanea è 120 mg una volta ogni 2 settimane indipendentemente dal peso corporeo.

Artrite psoriasica, spondilite anchilosante (Malattia di Bechterew) e psoriasi
Il medico inizierà il suo trattamento con due dosi di infliximab da 5 mg per ogni kg di peso corporeo mediante infusione endovenosa (le saranno somministrate in una vena, solitamente nel braccio, nell'arco di 2 ore). Le saranno somministrate a 2 settimane di distanza mediante infusione endovenosa. Dopo 4 settimane dall'ultima infusione endovenosa, le sarà somministrato Remsima mediante iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea).
La dose abituale raccomandata di Remsima iniezione sottocutanea è 120 mg una volta ogni 2 settimane indipendentemente dal peso corporeo.

Malattia di Crohn e colite ulcerosa
Il medico inizierà il suo trattamento con due o tre dosi di infliximab da 5 mg per ogni kg di peso corporeo mediante infusione endovenosa (le saranno somministrate in una vena, solitamente nel braccio, nell'arco di 2 ore). Le saranno somministrate a 2 settimane di distanza mediante infusione endovenosa e un'ulteriore infusione endovenosa può essere somministrata 4 settimane dopo la seconda infusione. Dopo 4 settimane dall'ultima infusione endovenosa, le sarà somministrato Remsima mediante iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea).
La dose abituale raccomandata di Remsima iniezione sottocutanea è 120 mg una volta ogni 2 settimane indipendentemente dal peso corporeo.

Come viene somministrato Remsima
- Remsima 120 mg soluzione iniettabile è somministrato solo mediante iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea). È importante controllare le etichette del prodotto per assicurarsi che venga somministrata la formulazione corretta come prescritto.
- Per i pazienti affetti da artrite reumatoide, il medico può iniziare il trattamento con Remsima con o senza dosi di infliximab mediante infusione endovenosa. Per i pazienti affetti da spondilite anchilosante, artrite psoriasica o psoriasi, saranno somministrate due dosi di infliximab mediante infusione endovenosa per iniziare il trattamento con Remsima. Per i pazienti affetti da malattia di Crohn o colite ulcerosa, saranno somministrate due o tre dosi di infliximab mediante infusione endovenosa per iniziare il trattamento con Remsima.

Per i pazienti affetti da artrite reumatoide, se il trattamento con Remsima viene iniziato senza le due dosi di infliximab mediante infusione endovenosa, nella tabella seguente è riportata la frequenza con cui solitamente riceverà Remsima 120 mg mediante iniezione sottocutanea dopo la prima dose.

2ª dose	1 settimana dopo la 1ª dose
3ª dose	2 settimane dopo la 1ª dose
4ª dose	3 settimane dopo la 1ª dose
5ª dose	4 settimane dopo la 1ª dose
Ulteriori dosi	6 settimane dopo la 1ª dose e successivamente ogni 2 settimane

- Il medico o l'infermiere le somministreranno le dosi di infliximab mediante infusione endovenosa a 2 settimane di distanza e, a discrezione del medico, un'ulteriore infusione endovenosa può essere somministrata 4 settimane dopo la seconda infusione in pazienti con malattia di Crohn e colite ulcerosa per iniziare il trattamento con Remsima. La prima iniezione sottocutanea di Remsima sarà somministrata 4 settimane dopo l'ultima infusione endovenosa seguita da iniezioni sottocutanee di Remsima somministrate ogni 2 settimane.
- La prima iniezione sottocutanea di Remsima sarà somministrata sotto la supervisione del medico.
- Dopo una formazione adeguata, se si sente pronto e sicuro ad eseguire l'iniezione su se stesso, il medico può permetterle di iniettarsi le dosi successive di Remsima da solo a casa.
- Si rivolga al medico se ha domande riguardo all'esecuzione dell'iniezione da solo. Troverà **"Istruzioni per l'uso"** dettagliate alla fine di questo foglio illustrativo.

Se usa più Remsima di quanto deve
Se ha usato più Remsima di quanto avrebbe dovuto (iniettandone troppo in una sola volta oppure usandolo troppo frequentemente), si rivolga immediatamente a un medico, farmacista o infermiere. Tenga la confezione esterna sempre con sé, anche se vuota.

Se dimentica di usare Remsima

Dose dimenticata fino a un massimo di 7 giorni
Se dimentica una dose di Remsima fino a un massimo di 7 giorni dopo la dose originariamente programmata, deve prendere la dose dimenticata immediatamente. Prenda la dose successiva alla data originariamente prevista e quindi si attenga al programma originario di dosaggio.

Dose dimenticata per 8 giorni o più
Se dimentica una dose di Remsima per 8 giorni o più dopo la dose originariamente programmata, non deve prendere la dose dimenticata. Prenda la dose successiva alla data originariamente prevista e quindi si attenga al programma originario di dosaggio.

Se ha dubbi su quando iniettare Remsima, si rivolga al medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. La maggior parte di questi effetti sono di entità da lieve a moderata. Tuttavia alcuni pazienti possono manifestare gravi effetti indesiderati e richiedere il trattamento medico. Gli effetti indesiderati possono manifestarsi anche dopo che il trattamento con Remsima è terminato.

Informi immediatamente il medico se nota uno dei seguenti:

- **Segni di una reazione allergica,** come gonfiore del viso, labbra, bocca o gola che può causare difficoltà nel deglutire o respirare, eruzione cutanea, orticaria, gonfiore delle mani, piedi o caviglie. Alcune di queste reazioni possono essere gravi e potenzialmente pericolose per la vita. Una reazione allergica può manifestarsi entro 2 ore dall'iniezione o successivamente. Ulteriori segni di effetti indesiderati di natura allergica che possono manifestarsi fino a 12 giorni dopo l'iniezione comprendono dolori muscolari, febbre, dolore alle articolazioni o alla mandibola, mal di gola o mal di testa.
- **Segni di una reazione localizzata al sito d'iniezione** come rossore, dolore, prurito, gonfiore, indurimento, lividi, sanguinamento, sensazione di freddo, formicolio, irritazione, eruzione cutanea, ulcera, orticaria, vescicole e crosta.
- **Segni di un problema al cuore**, come fastidio o dolore al torace, dolore al braccio, dolore allo stomaco, respiro affannoso, ansia, senso di vuoto alla testa, capogiro, svenimento, sudorazione, nausea, vomito, palpitazioni o colpi nel torace, un battito cardiaco veloce o lento, e gonfiore dei piedi.
- **Segni di un'infezione (compresa tubercolosi)**, come febbre, sensazione di stanchezza, tosse che potrebbe essere persistente, respiro corto, sintomi simil-influenzali, perdita di peso, sudorazione notturna, diarrea, ferite, raccolta di pus nell'intestino o attorno all'ano (ascesso), problemi dentali o sensazione di bruciore quando si urina.
- **Possibili segni di cancro**, includono ma non sono limitati a gonfiore dei linfonodi, perdita di peso, febbre, noduli cutanei insoliti, alterazioni dei nei o del colore della pelle o sanguinamento vaginale insolito.
- **Segni di un problema polmonare,** come tosse, difficoltà nella respirazione o senso di oppressione al petto.
- **Segni di problemi neurologici (inclusi problemi agli occhi),** come segni di un ictus (improvviso intorpidimento o debolezza del viso, di un braccio o di una gamba, soprattutto su un lato del corpo; improvvisa confusione, difficoltà a parlare o a comprendere; difficoltà a vedere con uno o con entrambi gli occhi, difficoltà a camminare, capogiri, perdita dell'equilibrio o della coordinazione o un mal di testa grave), convulsioni, formicolio/intorpidimento in una qualsiasi parte del corpo o senso di debolezza a braccia o gambe, alterazioni della vista, come visione doppia o altri problemi agli occhi.
- **Segni di un problema al fegato**, (inclusa l'infezione da epatite B, se ha avuto in passato epatite B) come ingiallimento della pelle o degli occhi, urine di colore marrone scuro, dolore o gonfiore nella parte superiore destra dello stomaco, dolore articolare, eruzioni cutanee o febbre.
- **Segni di un disturbo del sistema immunitario chiamato lupus,** come dolore articolare o un'eruzione cutanea sulle guance o braccia che è sensibile al sole (lupus) o tosse, respiro affannoso, febbre o eruzione cutanea (sarcoidosi).
- **Segni di riduzione del numero delle cellule del sangue,** come febbre persistente, più facile sanguinamento o formazione di lividi, piccole macchie rosse o viola causate dal sanguinamento sotto la pelle o aspetto pallido.
- **Segni di gravi problemi della pelle**, come macchie rossastre o chiazze circolari spesso con vescicole centrali sul tronco, ampie aree di pelle desquamata e distaccata (esfoliazione), ulcere della bocca, della gola, del naso, dei genitali e degli occhi o piccole protuberanze piene di pus che possono diffondersi sul corpo. Queste reazioni della pelle possono essere accompagnate da febbre.

Informi immediatamente il medico se nota la comparsa di uno dei sintomi descritti in precedenza

Sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati con Remsima:

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10

- Dolore allo stomaco, nausea
- Infezioni virali come herpes o influenza
- Infezioni delle vie respiratorie superiori come sinusite
- Mal di testa
- Effetto indesiderato dovuto all'iniezione

- Dolore.

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- Variazioni della funzionalità del fegato, aumento degli enzimi del fegato (riscontrato dagli esami del sangue)
- Infezioni di polmoni o torace, come bronchite o polmonite
- Difficoltà respiratorie o dolore durante la respirazione, dolore al torace
- Sanguinamento nello stomaco o nell'intestino, diarrea, indigestione, bruciore di stomaco, stipsi
- Eruzione cutanea tipo orticaria, esantema pruriginoso o pelle secca
- Problemi di equilibrio o sensazione di capogiro
- Febbre, aumento della sudorazione
- Problemi di circolazione, come pressione sanguigna bassa o alta
- Lividi, vampate di calore o sanguinamento dal naso, caldo, pelle arrossata (arrossamento)
- Sensazione di stanchezza o di debolezza
- Infezioni batteriche come infezione generalizzata, ascesso o infezione della pelle (cellulite)
- Infezione della pelle a causa di un fungo
- Problemi del sangue come anemia o bassa conta dei globuli bianchi
- Linfonodi ingrossati
- Depressione, disturbi del sonno
- Problemi agli occhi, inclusi occhi rossi e infezioni
- Battito cardiaco accelerato (tachicardia) o palpitazioni
- Dolore ad articolazioni, muscoli o schiena
- Infezione delle vie urinarie
- Psoriasi, problemi della pelle come eczema e perdita di capelli
- Reazioni al sito di iniezione come dolore, gonfiore, arrossamento o prurito
- Brividi, accumulo di liquidi sotto la pelle che causano gonfiore
- Intorpidimento o sensazione di formicolio.

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- Scarso apporto di sangue, gonfiore di una vena
- Raccolta di sangue all'esterno dei vasi sanguigni (ematoma) o lividi
- Problemi della pelle come formazione di vesciche, verruche, colorazione anomala o pigmentazione anomala della pelle o labbra gonfie o ispessimento della pelle o pelle arrossata, squamosa e screpolata
- Gravi reazioni allergiche (ad es., anafilassi), disturbo del sistema immunitario chiamato lupus, reazioni allergiche alle proteine estranee
- Ferite che tardano a cicatrizzarsi
- Gonfiore del fegato (epatite) o della colecisti (cistifellea), danno al fegato
- Distrazione, irritabilità, confusione, nervosismo
- Problemi agli occhi compresi vista offuscata o ridotta, occhi gonfi od orzaiolo
- Nuova o peggiorata insufficienza cardiaca, rallentamento della frequenza cardiaca
- Svenimento
- Convulsioni, disturbi nervosi
- Perforazione dell'intestino o blocco intestinale, dolore o crampi allo stomaco
- Rigonfiamento del pancreas (pancreatite)
- Infezioni fungine come infezione da lieviti o infezione fungina delle unghie
- Problemi polmonari (come edema)
- Presenza di liquido eccessivo attorno ai polmoni (versamento pleurico), infiammazione degli strati che ricoprono i polmoni (pleurite)
- Restringimento delle vie aeree nei polmoni, causando difficoltà a respirare
- Infiammazione della membrana che riveste i polmoni, causando dolore acuto al torace che peggiora durante la respirazione (pleurite)
- Tubercolosi
- Infezioni dei reni

- Bassa conta delle piastrine, numero eccessivo di globuli bianchi, lividi o macchie nere e blue
- Infezioni a livello della vagina
- Risultati degli esami del sangue che mostrano "anticorpi" contro il suo stesso organismo.
- Variazioni dei livelli di colesterolo e grassi nel sangue.
- Aumento di peso (per la maggior parte dei pazienti, l'aumento di peso è stato minimo).

Rari: possono interessare fino a 1 persona su 1.000
- Un tipo di tumore del sangue (linfoma)
- Scarso apporto di ossigeno agli organi attraverso il sangue, problemi di circolazione come il restringimento di un vaso sanguigno
- Infiammazione della membrana che riveste il cervello (meningite)
- Infezioni dovute a un indebolimento del sistema immunitario
- Infezione da epatite B, se ha avuto in passato epatite B
- Infiammazione del fegato causata da un problema del sistema immunitario (epatite autoimmune)
- Problema al fegato che causa ingiallimento della pelle o degli occhi (ittero)
- Rigonfiamento o crescita di tessuti anomali
- Reazione allergica grave che può causare perdita di coscienza e potenzialmente pericolosa per la vita (shock anafilattico)
- Rigonfiamento dei piccoli vasi sanguigni (vasculite)
- Disturbi immunologici che possono interessare i polmoni, la pelle e i linfonodi (come la sarcoidosi)
- Raccolta di cellule del sistema immunitario come risultato di una risposta infiammatoria (lesioni granulomatose)
- Mancanza di interesse o di emozioni
- Gravi problemi della pelle come necrolisi epidermica tossica, Sindrome di Steven-Johnson e pustolosi esantematica acuta generalizzata
- Altri problemi della pelle come eritema multiforme, vescicole e pelle desquamata o foruncoli (foruncolosi)
- Gravi disturbi del sistema nervoso, come mielite trasversa, malattia simil-sclerosi multipla, neurite ottica e sindrome di Guillain-Barré
- Infiammazione dell'occhio che può causare alterazioni della vista, inclusa cecità
- Liquido nella membrana che riveste il cuore (versamento pericardico)
- Gravi problemi ai polmoni (come polmonite interstiziale)
- Melanoma (un tipo di cancro della pelle)
- Tumore della cervice uterina
- Basso numero delle cellule del sangue, compresa una severa diminuzione del numero dei globuli bianchi
- Piccole macchie rosse o viola causate dal sanguinamento sotto la pelle
- Valori anormali di una proteina del sangue chiamata "fattore del complemento" che è parte del sistema immunitario
- Reazioni lichenoidi (eruzione cutanea pruriginosa rossastra/violacea e/o linee filiformi bianco-grigiastre sulle membrane mucose).

Non nota: la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili
- Cancro
- Un raro tumore del sangue che colpisce principalmente giovani di sesso maschile (linfoma epatosplenico a cellule T)
- Insufficienza epatica
- Carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di cancro della pelle)
- Peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (si presenta come un'eruzione cutanea che si accompagna a debolezza muscolare)
- Infarto cardiaco
- Ictus
- Perdita temporanea della vista durante l'infusione o nelle 2 ore successive all'infusione

- Infezione causata da un vaccino vivo a causa di un sistema immunitario indebolito.
- Problemi a seguito di una procedura medica (compresi problemi infettivi e non infettivi).

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Remsima

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo "SCAD"/"EXP" e sull'astuccio dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare. Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
- Questo medicinale può anche essere conservato nella scatola originaria fuori dal frigorifero fino a un massimo di 25sarcoma di Kaposi, una forma rara di cancro correlato a infezione da Herpes virus umano 8. Il sarcoma di Kaposi si manifesta più comunemente con lesioni viola sulla pelle.
- °C - 8°C). °C per un singolo periodo fino a 28 giorni, ma non oltre la data di scadenza originaria. In questa situazione, non deve essere conservato nuovamente in frigorifero. Scrivere la nuova data di scadenza sulla scatola comprendendo giorno/mese/anno. Eliminare questo medicinale se non usato entro la nuova data di scadenza o entro la data di scadenza stampata sulla scatola, qualunque delle due venga prima.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Remsima
- Il principio attivo è infliximab. Ogni siringa preriempita monodose da 1 mL contiene 120 mg di infliximab.
- Gli altri componenti sono acido acetico, sodio acetato triidrato, sorbitolo (E420), polisorbato 80 (E433) e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Remsima e contenuto della confezione
Remsima è una soluzione da trasparente a opalescente, da incolore a marrone chiaro e viene fornita in una siringa preriempita monouso.

Ogni confezione contiene 1 siringa preriempita con 2 tamponi imbevuti di alcool, 2 siringhe preriempite con 2 tamponi imbevuti di alcool, 4 siringhe preriempite con 4 tamponi imbevuti di alcool o 6 siringhe preriempite con 6 tamponi imbevuti di alcool.

Ogni confezione contiene 1 siringa preriempita con protezione automatica dell'ago con 2 tamponi imbevuti di alcool, 2 siringhe preriempite con protezione automatica dell'ago con 2 tamponi imbevuti di alcool, 4 siringhe preriempite con protezione automatica dell'ago con 4 tamponi imbevuti di alcool o 6 siringhe preriempite con protezione automatica dell'ago con 6 tamponi imbevuti di alcool.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e Produttore
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungheria

Produttore

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Germania

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Francia

Kymos, SL
Ronda De Can Fatjó,
7B. 08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Spagna

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Vengrija

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Унгария

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Magyarország

Danmark
Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tel: + 45 3535 2989
Contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: + 49 30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungari

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111 - 120

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 25 25

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél: + 33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
OKTAL PHARMA d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777
oktal-pharma@oktal-pharma.hr

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungverjaland

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Via Luigi Galvani, 24 - 20124 Milano (MI)
Tel: +39 0247 927040

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: + 357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800
info@mint.com.mt

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge
Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860
office@astropharma.at

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Węgry

Portugal
Celltrion Portugal, Unipessoal Lda.
Tel: + 351 21 936 8542

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungaria

Slovenija
OKTAL PHARMA d.o.o.
Tel: +386 1 519 29 22
info@oktal-pharma.si

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige
Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
contact_se@celltrionhc.com

1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungārija

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

7. Istruzioni per l'uso

Leggere attentamente queste istruzioni prima di usare la siringa di Remsima. Consultare il proprio operatore sanitario in caso di domande su come usare la siringa di Remsima.

Informazioni importanti

- Usare la siringa **SOLO se** il proprio operatore sanitario ha fornito istruzioni sul modo corretto di preparare ed eseguire un'iniezione.
- Chiedere al proprio operatore sanitario quanto spesso si deve eseguire un'iniezione.
- Cambiare a rotazione il sito d'iniezione ogni volta che si esegue un'iniezione. Ogni nuovo sito d'iniezione deve essere a una distanza di almeno 3 cm dal precedente sito d'iniezione.
- **Non** usare la siringa se è caduta o visibilmente danneggiata. Una siringa danneggiata potrebbe non funzionare in modo corretto.
- **Non** riutilizzare la siringa.
- **Non** agitare mai la siringa.

Informazioni sulla siringa di Remsima

Parti della siringa (vedere la *Figura A*):

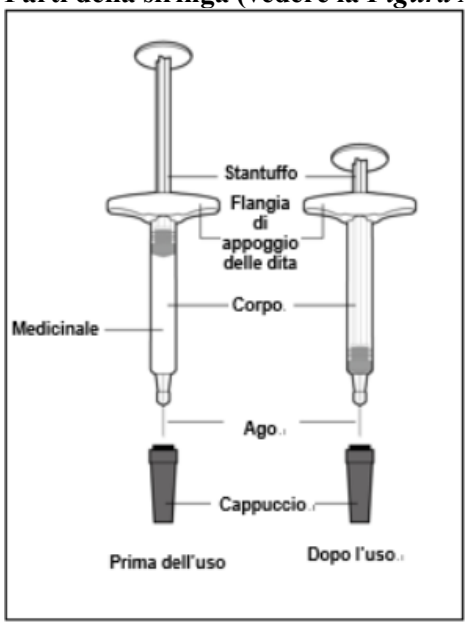

Figura A

- **Non** rimuovere il cappuccio fino a quando non si è pronti. Una volta rimosso, **non** rimettere il cappuccio alla siringa.

Prepararsi per l'iniezione

1. Radunare i materiali per l'iniezione.

a. Preparare una superficie piatta, pulita, come un tavolo o un banco, in un'area ben illuminata.
b. Rimuovere la siringa dalla confezione conservata in frigorifero afferrando il corpo della siringa nel centro.
c. Assicurarsi di avere i seguenti materiali:
   - Siringa
   - Tampone imbevuto di alcool
   - Batuffolo di ovatta o garza*
   - Cerotto*
   - Contenitore per oggetti taglienti*

   **Articoli non inclusi nella confezione.*

2. Ispezionare la siringa.

Non usare la siringa se:

- È rotta o danneggiata.
- La data di scadenza è passata.

3. Ispezionare il medicinale (vedere la *Figura B*).

Il liquido deve essere trasparente e da incolore a marrone chiaro. **Non** usare la siringa se il liquido è torbido, scolorito o contiene particelle.
Nota: si potrebbero vedere bolle d'aria nel liquido. Ciò è normale.

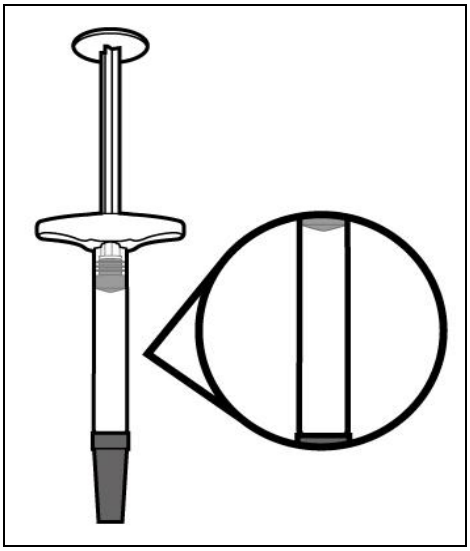

Figura B

4. Aspettare 30 minuti.

a. Lasciare la siringa a temperatura ambiente per 30 minuti per farla riscaldare in modo naturale.

Non riscaldare la siringa utilizzando fonti di calore come acqua calda o microonde.

5. Scegliere un sito di iniezione (vedere la *Figura C*).

a. Selezionare un sito di iniezione. Si può iniettare in:
   - Parte anteriore della coscia.
   - Addome tranne l'area di 5 cm intorno all'ombelico.
   - Parte esterna superiore delle braccia (SOLO il caregiver).

Non iniettare nella pelle entro 5 cm dall'ombelico o se è dolorante, danneggiata, contusa o graffiata.
Nota: cambiare a rotazione il sito d'iniezione ogni volta che si esegue un'iniezione. Ogni nuovo sito d'iniezione deve essere a una distanza di almeno 3 cm da quello precedente.

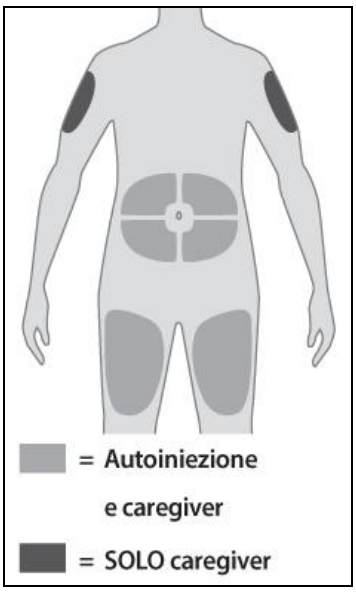

Figura C

6. Lavare le mani.
a. Lavarsi le mani con acqua e sapone e asciugarle accuratamente.

7. Pulire il sito di iniezione.
a. Pulire il sito di iniezione con un tampone imbevuto di alcool.
b. Lasciar asciugare la pelle prima dell'iniezione.

Non soffiare o toccare il sito di iniezione nuovamente prima di iniettare.

Eseguire l'iniezione

8. Rimuovere il cappuccio (vedere la *Figura D*).

a. Tirare via il cappuccio perpendicolarmente e metterlo da parte.

Non toccare l'ago. Farlo potrebbe causare una ferita da puntura d'ago.
Nota:.È normale vedere alcune gocce di liquido fuoriuscire dall'ago dopo la rimozione del cappuccio.

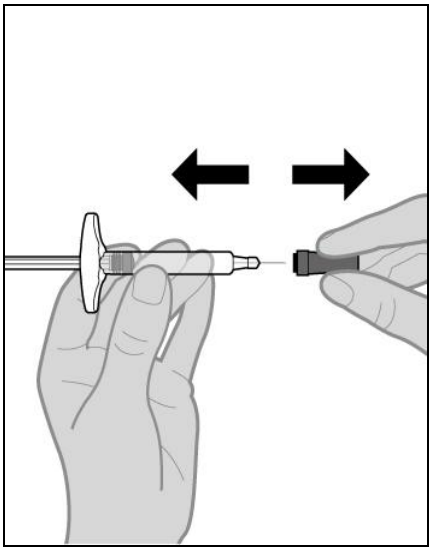

Figura D

9. Inserire la siringa nel sito di iniezione (vedere la *Figura E*).

a. Tenere il corpo della siringa con una mano fra il pollice e l'indice.
b. Utilizzando l'altra mano, pizzicare delicatamente una piega della pelle che è stata pulita.
c. Con un movimento rapido e "tipo lancio di una freccetta", inserire completamente l'ago nella piega di pelle a un angolo di 45 gradi.

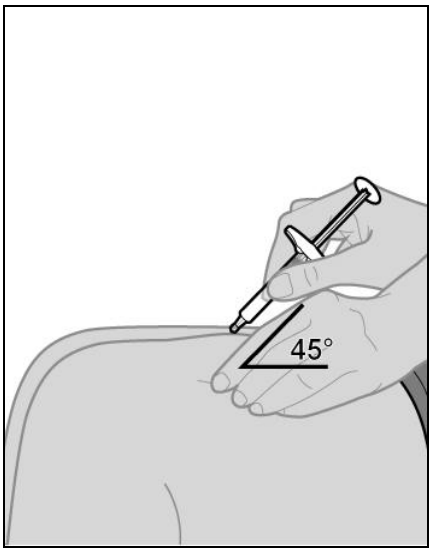

Figura E

10. Eseguire l'iniezione (vedere la *Figura F*).

a. Dopo aver inserito l'ago, lasciare la pelle pizzicata.
b. Premere lentamente verso il basso lo stantuffo fino in fondo finché la siringa è vuota.

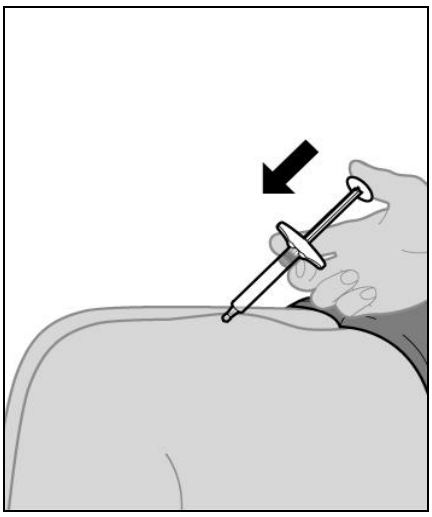

Figura F

11. Rimuovere l'ago dal sito di iniezione (vedere la *Figura G*).

a. Estrarre l'ago dalla pelle alla stessa angolazione con cui lo si era inserito.
b. Premere delicatamente un batuffolo di ovatta o garza sul sito di iniezione e mantenerlo per 10 secondi.
c. Applicare un cerotto, se necessario.

Non strofinare il sito di iniezione.

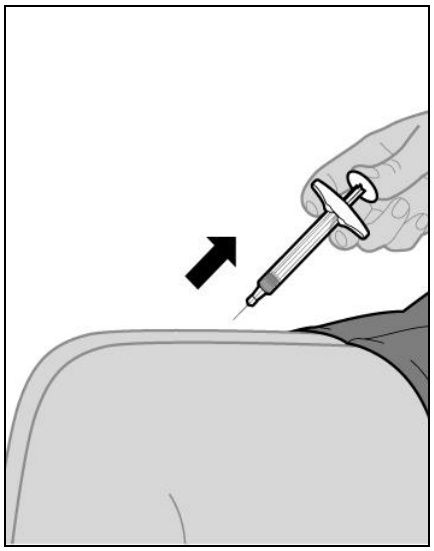

Figura G

Dopo l'iniezione

12. Smaltire la siringa (vedere la *Figura H*).

a. Mettere la siringa usata in un contenitore per oggetti taglienti approvato subito dopo l'uso.
b. Se non si dispone di un contenitore per oggetti taglienti approvato, si può usare un contenitore di casa che sia:
   - realizzato in plastica resistente;
   - in grado di chiudersi con un coperchio a chiusura ermetica resistente alle forature, che non lasci cadere gli oggetti taglienti;
   - verticale e stabile durante l'uso;
   - a tenuta stagna;
   - appropriatamente etichettato per avvertire dei rifiuti pericolosi al suo interno.
c. Quando il contenitore per oggetti taglienti è quasi pieno, deve essere smaltito secondo i requisiti locali.

Figura H

Non rimettere il cappuccio alla siringa.
Nota: tenere la siringa e il contenitore per oggetti taglienti fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Leggere attentamente queste istruzioni prima di usare la siringa di Remsima. Consultare il proprio operatore sanitario in caso di domande su come usare la siringa di Remsima.

Informazioni importanti

- Usare la siringa **SOLO se** il proprio operatore sanitario ha fornito istruzioni sul modo corretto di preparare ed eseguire un'iniezione.
- Chiedere al proprio operatore sanitario quanto spesso si deve eseguire un'iniezione.
- Cambiare a rotazione il sito d'iniezione ogni volta che si esegue un'iniezione. Ogni nuovo sito d'iniezione deve essere a una distanza di almeno 3 cm da quello precedente.
- **Non** usare la siringa se è caduta o visibilmente danneggiata. Una siringa danneggiata potrebbe non funzionare in modo corretto.
- **Non** riutilizzare la siringa.
- **Non** agitare mai la siringa.

Informazioni sulla siringa di Remsima

Parti della siringa (vedere la *Figura A*):

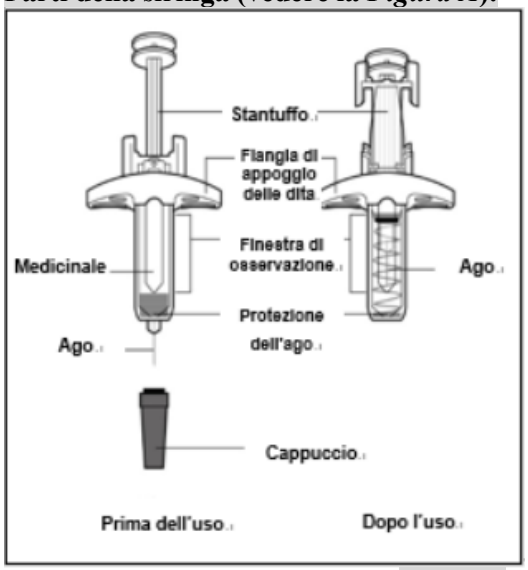

Figura A

- **Non** rimuovere il cappuccio fino a quando non si è pronti. Una volta rimosso, **non** rimettere il cappuccio alla siringa.

Prepararsi per l'iniezione

1. Radunare i materiali per l'iniezione.

a. Preparare una superficie piatta, pulita, come un tavolo o un banco, in un'area ben illuminata.
b. Rimuovere la siringa dalla confezione conservata in frigorifero afferrando il corpo della siringa nel centro.
c. Assicurarsi di avere i seguenti materiali:
   - Siringa
   - Tampone imbevuto di alcool
   - Batuffolo di ovatta o garza*
   - Cerotto*
   - Contenitore per oggetti taglienti*

   **Articoli non inclusi nella confezione.*

2. Ispezionare la siringa.

Non usare la siringa se:

- È rotta o danneggiata.
- La data di scadenza è passata.

3. Ispezionare il medicinale (vedere la *Figura B*).

Il liquido deve essere trasparente e da incolore a marrone chiaro. **Non** usare la siringa se il liquido è torbido, scolorito o contiene particelle.

Nota: si potrebbero vedere bolle d'aria nel liquido. Ciò è normale.

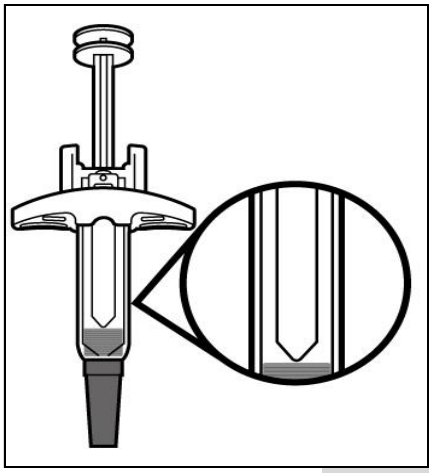

Figura B

4. Aspettare 30 minuti.

a. Lasciare la siringa a temperatura ambiente per 30 minuti per farla riscaldare in modo naturale.

Non riscaldare la siringa utilizzando fonti di calore come acqua calda o microonde.

5. Scegliere un sito di iniezione (vedere la *Figura C*).

a. Selezionare un sito di iniezione. Si può iniettare in:
   - Parte anteriore della coscia.
   - Addome tranne l'area di 5 cm intorno all'ombelico.
   - Parte esterna superiore delle braccia (SOLO il caregiver).

Non iniettare nella pelle entro 5 cm dall'ombelico o se è dolorante, danneggiata, contusa o graffiata.

Nota: cambiare a rotazione il sito d'iniezione ogni volta che esegue un'iniezione. Ogni nuovo sito d'iniezione deve essere a una distanza di almeno 3 cm da quello precedente.

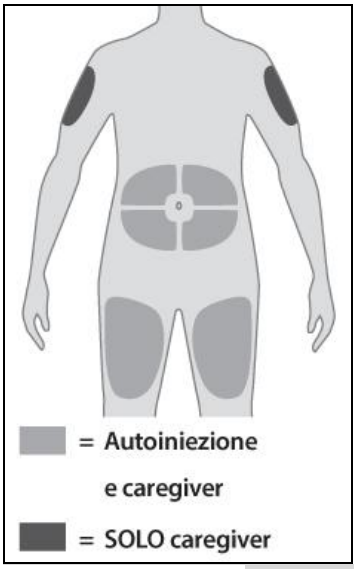

Figura C

6. Lavare le mani.

a. Lavarsi le mani con acqua e sapone e asciugarle accuratamente.

7. Pulire il sito di iniezione.

a. Pulire il sito di iniezione con un tampone imbevuto di alcool.
b. Lasciar asciugare la pelle prima dell'iniezione.

Non soffiare o toccare il sito di iniezione nuovamente prima di iniettare.

Eseguire l'iniezione

8. Rimuovere il cappuccio (vedere la *Figura D*).

a. Tirare via il cappuccio perpendicolarmente e metterlo da parte.

Non toccare l'ago. Farlo potrebbe causare una ferita da puntura d'ago.

Nota: È normale vedere alcune gocce di liquido fuoriuscire dall'ago dopo la rimozione del cappuccio.

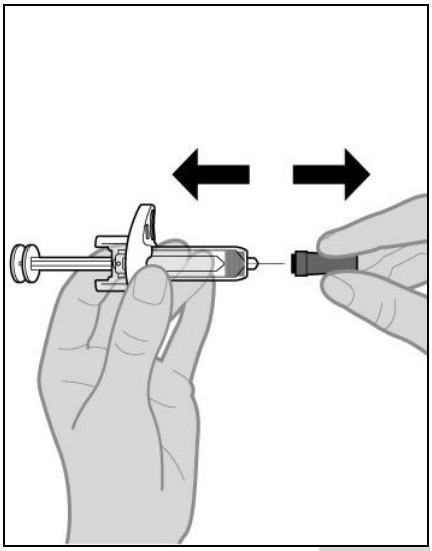

Figura D

9. Inserire la siringa nel sito di iniezione (vedere la *Figura E*).

a. Tenere il corpo della siringa con una mano fra il pollice e l'indice.
b. Utilizzando l'altra mano, pizzicare delicatamente una piega della pelle che è stata pulita.
c. Con un movimento rapido e "tipo lancio di una freccetta", inserire completamente l'ago nella piega di pelle a un angolo di 45 gradi.

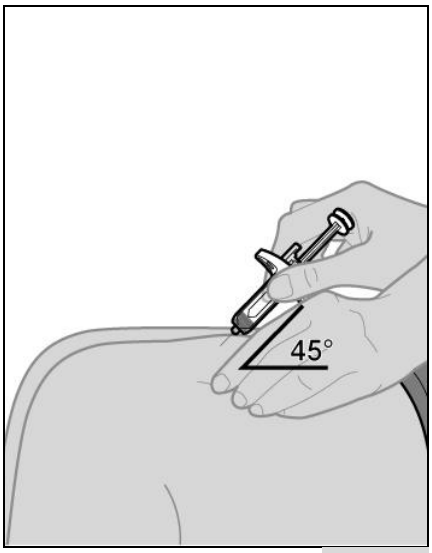

Figura E

10. Eseguire l'iniezione (vedere la *Figura F*).

a. Dopo aver inserito l'ago, lasciare la pelle pizzicata.
b. Premere lentamente verso il basso lo stantuffo fino in fondo finché la siringa è vuota.

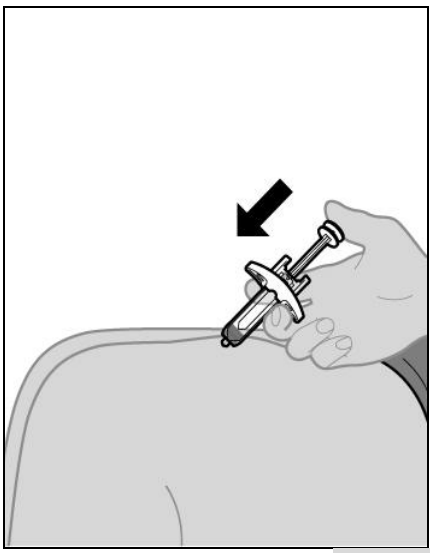

Figura F

11. Rimuovere la siringa dal sito di iniezione (vedere la *Figura G*).

a. Quando la siringa è vuota, sollevare lentamente il pollice dallo stantuffo finché l'ago non è completamente coperto dalla protezione automatica.
b. Premere delicatamente un batuffolo di ovatta o garza sul sito di iniezione e mantenerlo per 10 secondi.
c. Applicare un cerotto, se necessario.

Non strofinare il sito di iniezione.

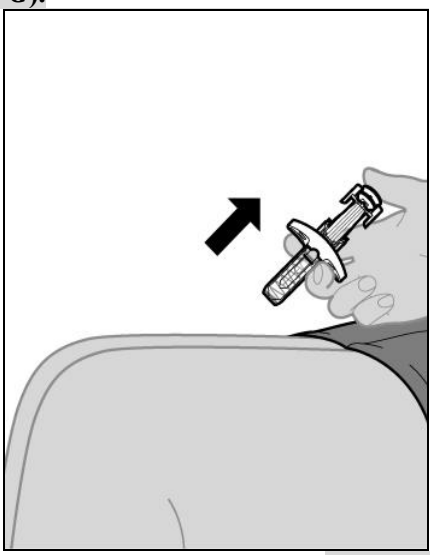

Figura G

Dopo l'iniezione

12. Smaltire la siringa (vedere la *Figura H*).

a. Mettere la siringa usata in un contenitore per oggetti taglienti approvato subito dopo l'uso.
b. Se non si dispone di un contenitore per oggetti taglienti approvato, si può usare un contenitore di casa che sia:
   - realizzato in plastica resistente;
   - in grado di chiudersi con un coperchio a chiusura ermetica resistente alle forature, che non lasci cadere gli oggetti taglienti;
   - verticale e stabile durante l'uso;
   - a tenuta stagna;
   - appropriatamente etichettato per avvertire dei rifiuti pericolosi al suo interno.
c. Quando il contenitore per oggetti taglienti è quasi pieno, deve essere smaltito secondo i requisiti locali.

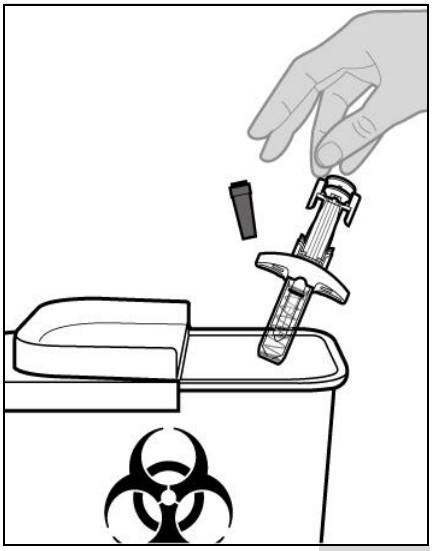

Figura H

Non rimettere il cappuccio alla siringa.
Nota: tenere la siringa e il contenitore per oggetti taglienti fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Remsima 120 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
infliximab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le darà anche una scheda di promemoria per il paziente, che contiene informazioni importanti sulla sicurezza di cui deve essere messo al corrente prima e durante il trattamento con Remsima.
- Quando inizia una nuova scheda, tenga questa scheda come riferimento per 4 mesi dopo l'ultima dose di Remsima.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Remsima e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Remsima
3. Come usare Remsima
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Remsima
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso

1. Cos'è Remsima e a cosa serve

Remsima contiene il principio attivo infliximab. Infliximab è un anticorpo monoclonale – un tipo di proteina che si lega a uno specifico bersaglio nell'organismo chiamato TNF (fattore di necrosi tumorale) alfa.

Remsima appartiene a un gruppo di medicinali chiamati "bloccanti del fattore di necrosi tumorale (TNF)". È utilizzato negli adulti per il trattamento delle seguenti malattie infiammatorie:
- Artrite reumatoide
- Artrite psoriasica
- Spondilite anchilosante (malattia di Bechterew)
- Psoriasi
- Malattia di Crohn
- Colite ulcerosa.

Remsima agisce legandosi selettivamente al TNF alfa e bloccando la sua azione. Il TNF alfa è coinvolto nei processi infiammatori dell'organismo, quindi, bloccandolo è possibile ridurre l'infiammazione nell'organismo.

Artrite reumatoide
L'artrite reumatoide è una malattia infiammatoria delle articolazioni. Se soffre di artrite reumatoide, sarà inizialmente trattato con altri medicinali. Se questi medicinali non dovessero funzionare adeguatamente, sarà trattato con Remsima in associazione a un altro medicinale chiamato metotrexato per:
- ridurre i segni e i sintomi della malattia,
- rallentare la progressione del danno a livello delle articolazioni,

- migliorare la funzione fisica.

Artrite psoriasica
L'artrite psoriasica è una malattia infiammatoria delle articolazioni, solitamente accompagnata da psoriasi. Se soffre di artrite psoriasica, sarà trattato prima con altri medicinali. Se questi medicinali non dovessero funzionare adeguatamente, sarà trattato con Remsima per:
- ridurre i segni e i sintomi della malattia,
- rallentare la progressione del danno a livello delle articolazioni,
- migliorare la funzione fisica.

Spondilite anchilosante (malattia di Bechterew)
La spondilite anchilosante è una malattia infiammatoria della colonna vertebrale. Se soffre di spondilite anchilosante, sarà trattato prima con altri medicinali. Se questi medicinali non dovessero funzionare adeguatamente, sarà trattato con Remsima per:
- ridurre i segni e i sintomi della malattia,
- migliorare la funzione fisica.

Psoriasi
La psoriasi è una malattia infiammatoria della pelle. Se soffre di psoriasi a placche di grado da moderato a grave, sarà trattato prima con altri medicinali o altri trattamenti, quali la fototerapia. Se questi medicinali o trattamenti non dovessero funzionare adeguatamente, sarà trattato con Remsima per ridurre i segni e i sintomi della malattia.

Colite ulcerosa
La colite ulcerosa è una malattia infiammatoria dell'intestino. Se soffre di colite ulcerosa, sarà trattato prima con altri medicinali. Se questi medicinali non dovessero funzionare adeguatamente, le sarà somministrato Remsima per trattare la malattia.

Malattia di Crohn
La malattia di Crohn è una malattia infiammatoria dell'intestino. Se soffre di malattia di Crohn, sarà trattato prima con altri medicinali. Se questi medicinali non dovessero funzionare adeguatamente, sarà trattato con Remsima per:
- trattare la Malattia di Crohn in fase attiva
- ridurre il numero di aperture anomale (fistole) tra l'intestino e la pelle, per le quali altri medicinali o la chirurgia si sono rivelati inadeguati.

2. Cosa deve sapere prima di usare Remsima

Non deve usare Remsima se
- è allergico a infliximab o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6),
- è allergico (ipersensibile) alle proteine del topo,
- ha la tubercolosi (TBC) o un'altra infezione grave come polmonite o sepsi (infezione batterica grave del sangue),
- ha un'insufficienza cardiaca che sia moderata o grave.

Non usi Remsima se una delle condizioni citate in precedenza possono riguardarla. Se non è sicuro, ne parli con il medico, prima che le venga somministrato Remsima.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico prima o durante il trattamento con Remsima se ha:

Già ricevuto in precedenza un medicinale contenente infliximab

- Informi il medico se è già stato sottoposto in passato a trattamento con medicinali contenenti infliximab e se sta ricominciando il trattamento con Remsima.
- Se ha interrotto il trattamento con infliximab per più di 16 settimane, esiste un aumentato rischio di reazioni allergiche, quando ricomincia il trattamento con Remsima.

Reazioni localizzate al sito d'iniezione

- Alcuni pazienti che hanno ricevuto infliximab mediante iniezione sotto la pelle hanno manifestato reazioni localizzate al sito d'iniezione. I segni di una reazione localizzata al sito d'iniezione possono includere rossore, dolore, prurito, gonfiore, indurimento, lividi, sanguinamento, sensazione di freddo, formicolio, irritazione, eruzione cutanea, ulcera, orticaria, vescicole e crosta sulla pelle del sito d'iniezione.
- La maggior parte di queste reazioni sono da lievi a moderate e la maggior parte si sono risolte da sole entro un giorno.

Infezioni

- Informi il medico, prima che le venga somministrato Remsima, se ha un'infezione, anche se di entità assai lieve.
- Informi il medico prima che le venga somministrato Remsima se ha mai vissuto o viaggiato in un'area dove infezioni chiamate istoplasmosi, coccidioidomicosi, o blastomicosi sono comuni. Queste infezioni sono causate da specifici tipi di funghi che possono colpire i polmoni o altre parti del corpo.
- Può essere più facilmente soggetto ad infezioni, quando trattato con Remsima. Se ha 65 anni o più, ha un rischio maggiore.
- Queste infezioni possono essere gravi e comprendono tubercolosi, infezioni causate da virus, funghi, batteri, o altri organismi presenti nell'ambiente e sepsi che possono essere pericolose per la vita.

Informi subito il medico se presenta sintomi di infezione durante il trattamento con Remsima. I sintomi comprendono febbre, tosse, sintomi simili all'influenza, senso di malessere, arrossamento della pelle o pelle molto calda, ferite o problemi ai denti. Il medico può raccomandare di interrompere temporaneamente la somministrazione di Remsima.

Tubercolosi (TBC)

- È molto importante che informi il medico se ha mai avuto la tubercolosi o se è stato a stretto contatto con persone che hanno avuto o che hanno la tubercolosi.
- Il medico eseguirà degli esami per valutare se ha la tubercolosi. Sono stati segnalati alcuni casi di tubercolosi in pazienti trattati con infliximab, anche in pazienti che erano stati trattati con medicinali per la TBC. Il medico registrerà questi esami sulla Scheda di Allerta per il paziente.
- Se il medico ritiene che sia a rischio di tubercolosi, è possibile che venga trattato con medicinali per la tubercolosi prima che le venga somministrato Remsima.

Informi subito il medico se nota segni di tubercolosi durante il trattamento con Remsima. I segni comprendono tosse persistente, perdita di peso, sensazione di stanchezza, febbre, sudorazione notturna.

Virus dell'epatite B

- Informi il medico prima di usare Remsima se è un portatore di epatite B o se in passato ha avuto l'epatite B.
- Informi il medico se crede di poter essere a rischio di contrarre l'epatite B.
- Il medico deve valutare se ha il virus dell'epatite B.
- Il trattamento con i bloccanti del TNF come Remsima può causare la riattivazione del virus dell'epatite B in pazienti portatori di questo virus, che in alcuni casi può causare la morte.

- Se si verifica la riattivazione dell'epatite B, il medico potrebbe dover interrompere il trattamento e potrebbe somministrarle medicinali come un'efficace terapia antivirale con terapia di supporto.

Problemi al cuore

- Informi il medico se ha eventuali problemi al cuore, come insufficienza cardiaca lieve.
- Il medico terrà strettamente monitorato il suo cuore.

Informi immediatamente il medico se nota nuovi segni di insufficienza cardiaca o un loro peggioramento durante il trattamento con Remsima. I segni comprendono respiro corto o gonfiore dei piedi.

Tumore e linfoma

- Informi il medico prima che le venga somministrato Remsima, se ha o ha avuto un linfoma (un tipo di tumore del sangue) o altri tipi di tumore.
- I pazienti con artrite reumatoide severa, che hanno sofferto di questa malattia per molto tempo, possono presentare un rischio di sviluppo di linfoma maggiore.
- I pazienti che assumono Remsima possono avere un aumentato rischio di sviluppare un linfoma o un altro tipo di tumore.
- Alcuni pazienti che sono stati trattati con bloccanti il TNF, compreso infliximab hanno sviluppato un raro tipo di tumore chiamato linfoma epatosplenico a cellule T. La maggior parte di questi pazienti erano adolescenti o giovani di sesso maschile e la maggior parte erano affetti da malattia di Crohn o colite ulcerosa. Questo tipo di tumore è in genere letale. Quasi tutti i pazienti sono stati trattati anche con medicinali contenenti azatioprina o mercaptopurina in aggiunta a bloccanti del TNF.
- Alcuni pazienti trattati con infliximab hanno sviluppato alcuni tipi di cancro della pelle. Se si verificano variazioni nella pelle o escrescenze sulla pelle durante o dopo la terapia, informi il medico.
- Alcune donne in trattamento per l'artrite reumatoide con infliximab hanno sviluppato un tumore della cervice uterina. Alle donne che assumono Remsima comprese quelle di oltre 60 anni di età, il medico può raccomandare uno screening periodico per il cancro cervicale.

Malattia polmonare o forti fumatori

- Informi il medico prima che le venga somministrato Remsima se ha una malattia dei polmoni chiamata malattia polmonare cronico-ostruttiva (COPD) o se è un assiduo fumatore.
- I pazienti con COPD e che sono forti fumatori possono presentare aumentato rischio di tumore se in trattamento con Remsima.

Malattia del sistema nervoso

- Informi il medico prima che le venga somministrato Remsima se ha o ha avuto un problema a livello del sistema nervoso. Questo comprende sclerosi multipla, sindrome di Guillain-Barré, attacchi o diagnosi di "neurite ottica".

Informi subito il medico se nota sintomi di una malattia nervosa durante il trattamento con Remsima. I segni comprendono alterazioni della visione, debolezza a braccia e gambe, torpore o formicolio in qualsiasi parte del corpo.

Aperture anomale della pelle

- Informi il medico se presenta eventuali aperture anomale della pelle (fistole), prima che le venga somministrato Remsima.

Vaccinazioni

- Informi il medico se è stato recentemente vaccinato o se ha in programma di essere vaccinato.

- Deve ricevere le vaccinazioni raccomandate prima di iniziare il trattamento con Remsima. Può ricevere alcuni vaccini durante il trattamento con Remsima, ma non deve ricevere vaccini vivi (vaccini che contengono un agente infettivo vivo, ma attenuato) mentre è in trattamento con Remsima perché possono causare infezioni.
- Se ha ricevuto Remsima mentre era in gravidanza, il bambino può avere un rischio maggiore di contrarre un'infezione in seguito alla somministrazione di un vaccino vivo durante il primo anno di vita. È importante che informi il pediatra e gli altri operatori sanitari dell'uso di Remsima affinché possano decidere quando il suo bambino debba ricevere qualsiasi vaccino, compresi i vaccini vivi come il vaccino BCG (usato per prevenire la tubercolosi).
- Se sta allattando, è importante che informi il pediatra e gli altri operatori sanitari dell'uso di Remsima prima che al suo bambino venga somministrato qualsiasi tipo di vaccino. Per ulteriori informazioni vedere il paragrafo Gravidanza, allattamento e fertilità.

Agenti terapeutici infettivi

- Si rivolga al medico se ha recentemente assunto o ha in programma di assumere un trattamento con un agente terapeutico infettivo (come l'instillazione di BCG usata per il trattamento del cancro).

Operazioni o procedure odontoiatriche

- Informi il medico se dovrà essere sottoposto a eventuali interventi o cure odontoiatriche.
- Informi il chirurgo o il dentista che è in trattamento con Remsima, mostrando la scheda di promemoria per il paziente.

Problemi al fegato

- Alcuni pazienti in trattamento con infliximab hanno sviluppato gravi problemi al fegato.
- Informi immediatamente il medico se presenta sintomi di problemi al fegato durante il trattamento con Remsima. I segni includono ingiallimento della pelle e degli occhi, urine di colore marrone scuro, dolore o gonfiore nella parte superiore destra dello stomaco, dolore articolare, eruzioni cutanee o febbre.

Riduzione del numero delle cellule del sangue

- In alcuni pazienti in trattamento con infliximab, l'organismo può non essere in grado di produrre sufficienti cellule del sangue che aiutano a combattere le infezioni o aiutano a smettere di sanguinare.
- Informi immediatamente il medico se presenta sintomi di riduzione del numero delle cellule del sangue durante il trattamento con Remsima. I segni includono febbre persistente, più facile sanguinamento o formazione di lividi, piccole macchie rosse o viola causate dal sanguinamento sotto la pelle o aspetto pallido.

Disturbo del sistema immunitario

- Alcuni pazienti in trattamento con infliximab hanno sviluppato sintomi di un disturbo del sistema immunitario chiamato lupus.
- Informi immediatamente il medico se sviluppa sintomi di lupus durante il trattamento con Remsima. I segni includono dolore articolare o un'eruzione cutanea, sulle guance o sulle braccia, che è sensibile al sole.

Bambini e adolescenti
Non somministrare questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni poiché non vi sono dati che dimostrino che questo medicinale sia sicuro ed efficace in tale fascia d'età.

Altri medicinali e Remsima
I pazienti con malattie infiammatorie assumono già medicinali per il trattamento della malattia. Questi medicinali possono causare effetti indesiderati. Il medico le consiglierà quali altri medicinali deve continuare ad assumere mentre è in terapia con Remsima.

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compreso qualsiasi altro medicinale per trattare la malattia di Crohn, la colite ulcerosa, l'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante, l'artrite psoriasica o la psoriasi o medicinali che si ottengono senza prescrizione medica, come vitamine e medicinali d'erboristeria.

In particolare, informi il medico se sta usando uno qualsiasi di questi medicinali:
- Medicinali che agiscono sul sistema immunitario.
- Kineret (che contiene anakinra). Remsima e Kineret non devono essere somministrati insieme.
- Orencia (che contiene abatacept). Remsima e Orencia non devono essere somministrati insieme.

Durante il trattamento con Remsima non le devono essere somministrati vaccini vivi. Nel caso stesse usando Remsima durante la gravidanza o se sta ricevendo Remsima durante l'allattamento, informi il pediatra e gli altri operatori sanitari che si prendono cura del bambino dell'uso di Remsima prima che al bambino venga somministrato qualsiasi tipo di vaccino.

Se non è sicuro che una delle condizioni citate in precedenza possa riguardarla, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Remsima.

Gravidanza, allattamento e fertilità
- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Remsima deve essere utilizzato durante la gravidanza o durante l'allattamento solo se il medico lo ritiene necessario.
- Deve evitare la gravidanza quando è in trattamento con Remsima e almeno nei 6 mesi successivi all'interruzione del trattamento. Parli con il medico per l'utilizzo di un adeguato contraccettivo in questo periodo.
- Se ha ricevuto Remsima durante la gravidanza, il bambino può avere un rischio maggiore di contrarre un'infezione.
- È importante che informi il pediatra e gli altri operatori sanitari dell'uso di Remsima prima che al bambino venga somministrato qualsiasi tipo di vaccino. Se ha ricevuto Remsima durante la gravidanza, la somministrazione del vaccino BCG (usato per prevenire la tubercolosi) al bambino nei 12 mesi successivi alla nascita può dare luogo a un'infezione con gravi complicazioni, compresa la morte. I vaccini vivi come il vaccino BCG non devono essere somministrati al bambino nei 12 mesi successivi alla nascita, a meno che il pediatra raccomandi diversamente. Per maggiori informazioni vedere il paragrafo sulle vaccinazioni.
- Se sta allattando, è importante che informi il pediatra e gli altri operatori sanitari dell'uso di Remsima prima che al bambino venga somministrato qualsiasi tipo di vaccino. I vaccini vivi non devono essere somministrati al bambino durante l'allattamento, a meno che il pediatra raccomandi diversamente.
- Nei lattanti nati da donne trattate con infliximab durante la gravidanza sono state segnalate severe diminuzioni del numero dei globuli bianchi. Se il bambino ha febbre o infezioni continue contatti immediatamente il medico del bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
È improbabile che Remsima abbia effetti sulla capacità di guidare o usare macchinari. Se si sente stanco, se le gira la testa o non si sente bene dopo il trattamento con Remsima, non deve guidare o utilizzare strumenti o macchinari.

Remsima contiene sodio e sorbitolo
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio" e 45 mg di sorbitolo in ogni dose da 120 mg.

Remsima contiene polisorbato 80
Questo medicinale contiene 0,5 mg di polisorbato 80 per ogni penna preriempita equivalente a 0,5 mg/mL. I polisorbati possono causare reazioni allergiche. In caso di allergie note, consultare un medico.

3. Come usare Remsima

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

Artrite reumatoide
Il medico inizierà il suo trattamento con o senza due dosi di infliximab da 3 mg per ogni kg di peso corporeo mediante infusione endovenosa (le saranno somministrate in una vena, solitamente nel braccio, nell'arco di 2 ore). Se per iniziare il trattamento vengono somministrate le dosi di infliximab mediante infusione endovenosa, le saranno somministrate a 2 settimane di distanza mediante infusione endovenosa. Dopo 4 settimane dall'ultima infusione endovenosa, le sarà somministrato Remsima mediante iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea). Se per iniziare il trattamento vengono somministrate le dosi di Remsima mediante iniezione sottocutanea, Remsima 120 mg deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea seguita da ulteriori iniezioni sottocutanee 1, 2, 3 e 4 settimane dopo la prima iniezione e successivamente ogni 2 settimane.
La dose abituale raccomandata di Remsima iniezione sottocutanea è 120 mg una volta ogni 2 settimane indipendentemente dal peso corporeo.

Artrite psoriasica, spondilite anchilosante (Malattia di Bechterew) e psoriasi
Il medico inizierà il suo trattamento con due dosi di infliximab da 5 mg per ogni kg di peso corporeo mediante infusione endovenosa (le saranno somministrate in una vena, solitamente nel braccio, nell'arco di 2 ore). Le saranno somministrate a 2 settimane di distanza mediante infusione endovenosa. Dopo 4 settimane dall'ultima infusione endovenosa, le sarà somministrato Remsima mediante iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea).
La dose abituale raccomandata di Remsima iniezione sottocutanea è 120 mg una volta ogni 2 settimane indipendentemente dal peso corporeo.

Malattia di Crohn e colite ulcerosa
Il medico inizierà il suo trattamento con due o tre dosi di infliximab da 5 mg per ogni kg di peso corporeo mediante infusione endovenosa (le saranno somministrate in una vena, solitamente nel braccio, nell'arco di 2 ore). Le saranno somministrate a 2 settimane di distanza mediante infusione endovenosa e un'ulteriore infusione endovenosa può essere somministrata 4 settimane dopo la seconda infusione. Dopo 4 settimane dall'ultima infusione endovenosa, le sarà somministrato Remsima mediante iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea).
La dose abituale raccomandata di Remsima iniezione sottocutanea è 120 mg una volta ogni 2 settimane indipendentemente dal peso corporeo.

Come viene somministrato Remsima
- Remsima 120 mg soluzione iniettabile è somministrato solo mediante iniezione sotto la pelle (iniezione sottocutanea). È importante controllare le etichette del prodotto per assicurarsi che venga somministrata la formulazione corretta come prescritto.
- Per i pazienti affetti da artrite reumatoide, il medico può iniziare il trattamento con Remsima con o senza dosi di infliximab mediante infusione endovenosa. Per i pazienti affetti da spondilite anchilosante, artrite psoriasica o psoriasi, saranno somministrate due dosi di infliximab mediante infusione endovenosa per iniziare il trattamento con Remsima. Per i pazienti affetti da malattia di Crohn o colite ulcerosa, saranno somministrate due o tre dosi di infliximab mediante infusione endovenosa per iniziare il trattamento con Remsima.
- Per i pazienti affetti da artrite reumatoide, se il trattamento con Remsima viene iniziato senza due dosi di infliximab mediante infusione endovenosa, nella tabella seguente è riportata la frequenza con cui solitamente riceverà Remsima 120 mg mediante iniezione sottocutanea dopo la prima dose.

2ª dose	1 settimana dopo la 1ª dose
3ª dose	2 settimane dopo la 1ª dose
4ª dose	3 settimane dopo la 1ª dose
5ª dose	4 settimane dopo la 1ª dose
Ulteriori dosi	6 settimane dopo la 1ª dose e successivamente ogni 2 settimane

- Per pazienti con la malattia di Crohn e la colite ulcerosa, il medico o l'infermiere le somministreranno le dosi di infliximab mediante infusione endovenosa a 2 settimane di distanza e, a discrezione del medico, un'ulteriore infusione endovenosa può essere somministrata 4 settimane dopo la seconda infusione per iniziare il trattamento con Remsima. La prima iniezione sottocutanea di Remsima sarà somministrata 4 settimane dopo l'ultima infusione endovenosa seguita da iniezioni sottocutanee di Remsima somministrate ogni 2 settimane.
- La prima iniezione sottocutanea di Remsima sarà somministrata sotto la supervisione del medico.
- Dopo una formazione adeguata, se si sente pronto e sicuro ad eseguire l'iniezione su se stesso, il medico può permetterle di iniettarsi le dosi successive di Remsima da solo a casa.
- Si rivolga al medico se ha domande riguardo all'esecuzione dell'iniezione da solo. Troverà "**Istruzioni per l'uso**" dettagliate alla fine di questo foglio illustrativo.

Se usa più Remsima di quanto deve
Se ha usato più Remsima di quanto avrebbe dovuto (iniettandone troppo in una sola volta oppure usandolo troppo frequentemente), si rivolga immediatamente a un medico, farmacista o infermiere. Tenga la confezione esterna sempre con sé, anche se vuota.

Se dimentica di usare Remsima

Dose dimenticata fino a un massimo di 7 giorni
Se dimentica una dose di Remsima fino a un massimo di 7 giorni dopo la dose originariamente programmata, deve prendere la dose dimenticata immediatamente. Prenda la dose successiva alla data originariamente prevista e quindi si attenga al programma originario di dosaggio.

Dose dimenticata per 8 giorni o più
Se dimentica una dose di Remsima per 8 giorni o più dopo la dose originariamente programmata, non deve prendere la dose dimenticata. Prenda la dose successiva alla data originariamente prevista e quindi si attenga al programma originario di dosaggio.

Se ha dubbi su quando iniettare Remsima, si rivolga al medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. La maggior parte di questi effetti sono di entità da lieve a moderata. Tuttavia alcuni pazienti possono manifestare gravi effetti indesiderati e richiedere il trattamento medico. Gli effetti indesiderati possono manifestarsi anche dopo che il trattamento con Remsima è terminato.

Informi immediatamente il medico se nota uno dei seguenti:
- **Segni di una reazione allergica,** come gonfiore del viso, labbra, bocca o gola che può causare difficoltà nel deglutire o respirare, eruzione cutanea, orticaria, gonfiore delle mani, piedi o caviglie. Alcune di queste reazioni possono essere gravi e potenzialmente pericolose per la vita. Una reazione allergica può manifestarsi entro 2 ore dall'iniezione o successivamente. Ulteriori segni di effetti indesiderati di natura allergica che possono manifestarsi fino a 12 giorni dopo

l'iniezione comprendono dolori muscolari, febbre, dolore alle articolazioni o alla mandibola, mal di gola o mal di testa.
- **Segni di una reazione localizzata al sito d'iniezione** come rossore, dolore, prurito, gonfiore, indurimento, lividi, sanguinamento, sensazione di freddo, formicolio, irritazione, eruzione cutanea, ulcera, orticaria, vescicole e crosta.
- **Segni di un problema al cuore**, come fastidio o dolore al torace, dolore al braccio, dolore allo stomaco, respiro affannoso, ansia, senso di vuoto alla testa, capogiro, svenimento, sudorazione, nausea, vomito, palpitazioni o colpi nel torace, un battito cardiaco veloce o lento, e gonfiore dei piedi.
- **Segni di un'infezione (compresa tubercolosi)**, come febbre, sensazione di stanchezza, tosse che potrebbe essere persistente, respiro corto, sintomi simil-influenzali, perdita di peso, sudorazione notturna, diarrea, ferite, raccolta di pus nell'intestino o attorno all'ano (ascesso), problemi dentali o sensazione di bruciore quando si urina.
- **Possibili segni di cancro**, includono ma non sono limitati a gonfiore dei linfonodi, perdita di peso, febbre, noduli cutanei insoliti, alterazioni dei nei o del colore della pelle o sanguinamento vaginale insolito.
- **Segni di un problema polmonare,** come tosse, difficoltà nella respirazione o senso di oppressione al petto.
- **Segni di problemi neurologici (inclusi problemi agli occhi),** come segni di un ictus (improvviso intorpidimento o debolezza del viso, di un braccio o di una gamba, soprattutto su un lato del corpo; improvvisa confusione, difficoltà a parlare o a comprendere; difficoltà a vedere con uno o con entrambi gli occhi, difficoltà a camminare, capogiri, perdita dell'equilibrio o della coordinazione o un mal di testa grave), convulsioni, formicolio/intorpidimento in una qualsiasi parte del corpo o senso di debolezza a braccia o gambe, alterazioni della vista, come visione doppia o altri problemi agli occhi.
- **Segni di un problema al fegato**, (inclusa l'infezione da epatite B, se ha avuto in passato epatite B) come ingiallimento della pelle o degli occhi, urine di colore marrone scuro, dolore o gonfiore nella parte superiore destra dello stomaco, dolore articolare, eruzioni cutanee o febbre.
- **Segni di un disturbo del sistema immunitario chiamato lupus,** come dolore articolare o un'eruzione cutanea sulle guance o braccia che è sensibile al sole (lupus) o tosse, respiro affannoso, febbre o eruzione cutanea (sarcoidosi).
- **Segni di riduzione del numero delle cellule del sangue,** come febbre persistente, più facile sanguinamento o formazione di lividi, piccole macchie rosse o viola causate dal sanguinamento sotto la pelle o aspetto pallido.
- **Segni di gravi problemi della pelle**, come macchie rossastre o chiazze circolari spesso con vescicole centrali sul tronco, ampie aree di pelle desquamata e distaccata (esfoliazione), ulcere della bocca, della gola, del naso, dei genitali e degli occhi o piccole protuberanze piene di pus che possono diffondersi sul corpo. Queste reazioni della pelle possono essere accompagnate da febbre.

Informi immediatamente il medico se nota la comparsa di uno dei sintomi descritti in precedenza.

Sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati con Remsima:

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- Dolore allo stomaco, nausea
- Infezioni virali come herpes o influenza
- Infezioni delle vie respiratorie superiori come sinusite
- Mal di testa
- Effetto indesiderato dovuto all'iniezione
- Dolore.

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- Variazioni della funzionalità del fegato, aumento degli enzimi del fegato (riscontrato dagli esami del sangue)
- Infezioni di polmoni o torace, come bronchite o polmonite

- Difficoltà respiratorie o dolore durante la respirazione, dolore al torace
- Sanguinamento nello stomaco o nell'intestino, diarrea, indigestione, bruciore di stomaco, stipsi
- Eruzione cutanea tipo orticaria, esantema pruriginoso o pelle secca
- Problemi di equilibrio o sensazione di capogiro
- Febbre, aumento della sudorazione
- Problemi di circolazione, come pressione sanguigna bassa o alta
- Lividi, vampate di calore o sanguinamento dal naso, caldo, pelle arrossata (arrossamento)
- Sensazione di stanchezza o di debolezza
- Infezioni batteriche come infezione generalizzata, ascesso o infezione della pelle (cellulite)
- Infezione della pelle a causa di un fungo
- Problemi del sangue come anemia o bassa conta dei globuli bianchi
- Linfonodi ingrossati
- Depressione, disturbi del sonno
- Problemi agli occhi, inclusi occhi rossi e infezioni
- Battito cardiaco accelerato (tachicardia) o palpitazioni
- Dolore ad articolazioni, muscoli o schiena
- Infezione delle vie urinarie
- Psoriasi, problemi della pelle come eczema e perdita di capelli
- Reazioni al sito di iniezione come dolore, gonfiore, arrossamento o prurito
- Brividi, accumulo di liquidi sotto la pelle che causano gonfiore
- Intorpidimento o sensazione di formicolio.

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- Scarso apporto di sangue, gonfiore di una vena
- Raccolta di sangue all'esterno dei vasi sanguigni (ematoma) o lividi
- Problemi della pelle come formazione di vesciche, verruche, colorazione anomala o pigmentazione anomala della pelle o labbra gonfie o ispessimento della pelle o pelle arrossata, squamosa e screpolata
- Gravi reazioni allergiche (ad es., anafilassi), disturbo del sistema immunitario chiamato lupus, reazioni allergiche alle proteine estranee
- Ferite che tardano a cicatrizzarsi
- Gonfiore del fegato (epatite) o della colecisti (cistifellea), danno al fegato
- Distrazione, irritabilità, confusione, nervosismo
- Problemi agli occhi compresi vista offuscata o ridotta, occhi gonfi od orzaiolo
- Nuova o peggiorata insufficienza cardiaca, rallentamento della frequenza cardiaca
- Svenimento
- Convulsioni, disturbi nervosi
- Perforazione dell'intestino o blocco intestinale, dolore o crampi allo stomaco
- Rigonfiamento del pancreas (pancreatite)
- Infezioni fungine come infezione da lieviti o infezione fungina delle unghie
- Problemi polmonari (come edema)
- Presenza di liquido eccessivo attorno ai polmoni (versamento pleurico), infiammazione degli strati che ricoprono i polmoni (pleurite)
- Restringimento delle vie aeree nei polmoni, causando difficoltà a respirare
- Infiammazione della membrana che riveste i polmoni, causando dolore acuto al torace che peggiora durante la respirazione (pleurite)
- Tubercolosi
- Infezioni dei reni
- Bassa conta delle piastrine, numero eccessivo di globuli bianchi, lividi o macchie nere e blue
- Infezioni a livello della vagina
- Risultati degli esami del sangue che mostrano "anticorpi" contro il suo stesso organismo.
- Variazioni dei livelli di colesterolo e grassi nel sangue.
- Aumento di peso (per la maggior parte dei pazienti, l'aumento di peso è stato minimo).

Rari: possono interessare fino a 1 persona su 1.000

- Un tipo di tumore del sangue (linfoma)
- Scarso apporto di ossigeno agli organi attraverso il sangue, problemi di circolazione come il restringimento di un vaso sanguigno
- Infiammazione della membrana che riveste il cervello (meningite)
- Infezioni dovute a un indebolimento del sistema immunitario
- Infezione da epatite B, se ha avuto in passato epatite B
- Infiammazione del fegato causata da un problema del sistema immunitario (epatite autoimmune)
- Problema al fegato che causa ingiallimento della pelle o degli occhi (ittero)
- Rigonfiamento o crescita di tessuti anomali
- Reazione allergica grave che può causare perdita di coscienza e potenzialmente pericolosa per la vita (shock anafilattico)
- Rigonfiamento dei piccoli vasi sanguigni (vasculite)
- Disturbi immunologici che possono interessare i polmoni, la pelle e i linfonodi (come la sarcoidosi)
- Raccolta di cellule del sistema immunitario come risultato di una risposta infiammatoria (lesioni granulomatose)
- Mancanza di interesse o di emozioni
- Gravi problemi della pelle come necrolisi epidermica tossica, Sindrome di Steven-Johnson e pustolosi esantematica acuta generalizzata
- Altri problemi della pelle come eritema multiforme, vescicole e pelle desquamata o foruncoli (foruncolosi)
- Gravi disturbi del sistema nervoso, come mielite trasversa, malattia simil-sclerosi multipla, neurite ottica e sindrome di Guillain-Barré
- Infiammazione dell'occhio che può causare alterazioni della vista, inclusa cecità
- Liquido nella membrana che riveste il cuore (versamento pericardico)
- Gravi problemi ai polmoni (come polmonite interstiziale)
- Melanoma (un tipo di cancro della pelle)
- Tumore della cervice uterina
- Basso numero delle cellule del sangue, compresa una severa diminuzione del numero dei globuli bianchi
- Piccole macchie rosse o viola causate dal sanguinamento sotto la pelle
- Valori anormali di una proteina del sangue chiamata "fattore del complemento" che è parte del sistema immunitario
- Reazioni lichenoidi (eruzione cutanea pruriginosa rossastra/violacea e/o linee filiformi bianco-grigiastre sulle membrane mucose).

Non nota: la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili

- Cancro
- Un raro tumore del sangue che colpisce principalmente adolescenti o giovani di sesso maschile (linfoma epatosplenico a cellule T)
- Insufficienza epatica
- Carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di cancro della pelle)
- sarcoma di Kaposi, una forma rara di cancro correlato a infezione da Herpes virus umano 8. Il sarcoma di Kaposi si manifesta più comunemente con lesioni viola sulla pelle.
- Peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (si presenta come un'eruzione cutanea che si accompagna a debolezza muscolare)
- Infarto cardiaco
- Ictus
- Perdita temporanea della vista durante l'infusione o nelle 2 ore successive all'infusione
- Infezione causata da un vaccino vivo a causa di un sistema immunitario indebolito.
- Problemi a seguito di una procedura medica (compresi problemi infettivi e non infettivi).

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Remsima

- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo "SCAD"/"EXP" e sull'astuccio dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare. Tenere la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
- Questo medicinale può anche essere conservato nella scatola originaria fuori dal frigorifero fino a un massimo di 25 °C per un singolo periodo fino a 28 giorni, ma non oltre la data di scadenza originaria. In questa situazione, non deve essere conservato nuovamente in frigorifero. Scrivere la nuova data di scadenza sulla scatola comprendendo giorno/mese/anno. Eliminare questo medicinale se non usato entro la nuova data di scadenza o entro la data di scadenza stampata sulla scatola, qualunque delle due venga prima.
- Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Remsima
- Il principio attivo è infliximab. Ogni penna preriempita monodose da 1 mL contiene 120 mg di infliximab.
- Gli altri componenti sono acido acetico, sodio acetato triidrato, sorbitolo (E420), polisorbato 80 (E433), acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Remsima e contenuto della confezione
Remsima è una soluzione da trasparente a opalescente, da incolore a marrone chiaro e viene fornita in una penna preriempita monouso.

Ogni confezione contiene 1 penna preriempita con 2 tamponi imbevuti di alcool, 2 penne preriempite con 2 tamponi imbevuti di alcool, 4 penne preriempite con 4 tamponi imbevuti di alcool o 6 penne preriempite con 6 tamponi imbevuti di alcool.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e Produttore
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungheria

Produttore

Nuvisan GmbH
Wegenerstraße 13,
89231 Neu Ulm,
Germania

Nuvisan France SARL

2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Francia

Kymos, SL
Ronda De Can Fatjó,
7B. 08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Spagna

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Vengrija

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Унгария

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Magyarország

Danmark
Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 3535 2989
Contact_dk@celltrionhc.com

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: +356 2093 9800
info@mint.com.mt

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: + 49 30346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungari

Norge
Celltrion Healthcare Norway AS
Contact_no@celltrionhc.com

Ελλάδα
ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 8009111 - 120

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860
office@astropharma.at

España

Polska

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 25 25

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tél: + 33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
OKTAL PHARMA d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777
oktal-pharma@oktal-pharma.hr

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.r.l.
Via Luigi Galvani, 24 - 20124 Milano (MI)
Tel: +39 0247 927040

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: + 357 22741741

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungārija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Węgry

Portugal
Celltrion Portugal, Unipessoal Lda.
Tel: + 351 21 936 8542

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungaria

Slovenija
OKTAL PHARMA d.o.o.
Tel: +386 1 519 29 22
info@oktal-pharma.si

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Maďarsko

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige
Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
contact_se@celltrionhc.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

7. Istruzioni per l'uso

Leggere attentamente queste istruzioni prima di usare la penna di Remsima. Consultare il proprio operatore sanitario in caso di domande su come usare la penna di Remsima.

Informazioni importanti

- Usare la penna **SOLO se** il proprio operatore sanitario ha fornito istruzioni sul modo corretto di preparare ed eseguire un'iniezione.
- Chiedere al proprio operatore sanitario quanto spesso si deve eseguire un'iniezione.
- Cambiare a rotazione il sito d'iniezione ogni volta che si esegue un'iniezione. Ogni nuovo sito d'iniezione deve essere a una distanza di almeno 3 cm dal precedente sito d'iniezione.
- **Non** usare la penna se è caduta o visibilmente danneggiata. Una penna danneggiata potrebbe non funzionare in modo corretto.
- **Non** riutilizzare la penna.
- **Non** agitare mai la penna.

Informazioni sulla penna di Remsima

Parti della penna (vedere la *Figura A*):

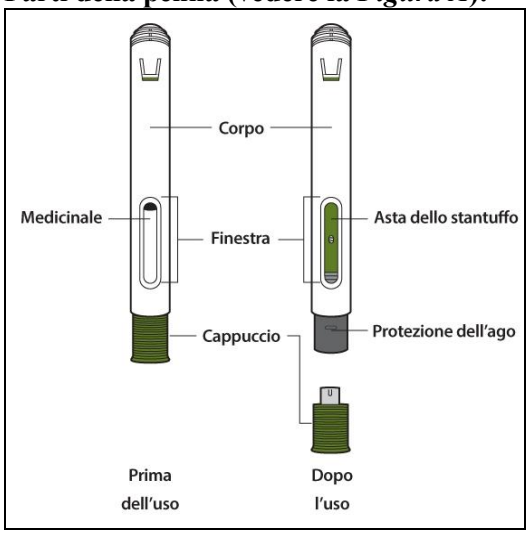

Figura A

- **Non** rimuovere il cappuccio fino a quando non si è pronti. Una volta rimosso il cappuccio, **non** rimettere il cappuccio alla penna.

Prepararsi per l'iniezione

1. Radunare i materiali per l'iniezione.

a. Preparare una superficie piatta, pulita, come un tavolo o un banco, in un'area ben illuminata.
b. Rimuovere la penna dalla confezione conservata in frigorifero.
c. Assicurarsi di avere i seguenti materiali:
   - Penna
   - Tampone imbevuto di alcool
   - Batuffolo di ovatta o garza*
   - Cerotto*
   - Contenitore per oggetti taglienti*

   **Articoli non inclusi nella confezione.*

2. Ispezionare la penna.

Non usare la penna se:

- È rotta o danneggiata.
- La data di scadenza è passata.

3. Ispezionare il medicinale (vedere la *Figura B*).
Il liquido deve essere trasparente e da incolore a marrone chiaro. **Non** usare la penna se il liquido è torbido, scolorito o contiene particelle.
Nota: si potrebbero vedere bolle d'aria nel liquido. Ciò è normale.

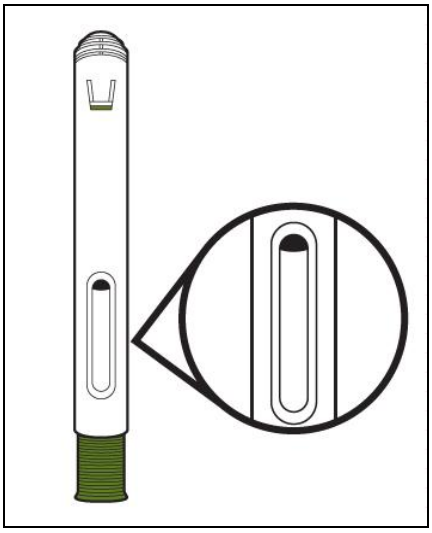

Figure B

4. Aspettare 30 minuti.
a. Lasciare la penna a temperatura ambiente per 30 minuti per farla riscaldare in modo naturale.
Non riscaldare la penna utilizzando fonti di calore come acqua calda o microonde.

5. Scegliere un sito di iniezione (vedere la *Figura C*).
a. Selezionare un sito di iniezione. Si può iniettare in:
- Parte anteriore della coscia.
- Addome tranne l'area di 5 cm intorno all'ombelico.
- Parte esterna superiore delle braccia (SOLO il caregiver).

Non iniettare nella pelle entro 5 cm dall'ombelico o se è dolorante, danneggiata, contusa o graffiata.
Nota: cambiare a rotazione il sito d'iniezione ogni volta che esegue un'iniezione. Ogni nuovo sito d'iniezione deve essere a una distanza di almeno 3 cm da quello precedente.

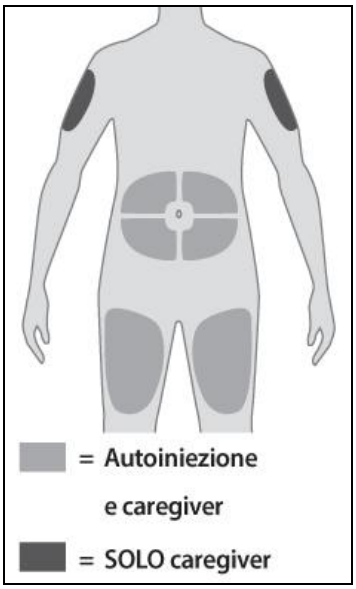

Figura C

6. Lavare le mani.
a. Lavarsi le mani con acqua e sapone e asciugarle accuratamente.

7. Pulire il sito di iniezione.
a. Pulire il sito di iniezione con un tampone imbevuto di alcool.
b. Lasciar asciugare la pelle prima dell'iniezione.
Non soffiare o toccare il sito di iniezione nuovamente prima di iniettare.

Eseguire l'iniezione

8. Rimuovere il cappuccio (vedere la *Figura D*).

a. Tirare via il cappuccio verde oliva e metterlo da parte.

Non toccare l'ago. Farlo potrebbe causare una ferita da puntura d'ago.
Nota: È normale vedere alcune gocce di liquido fuoriuscire dall'ago dopo la rimozione del cappuccio.

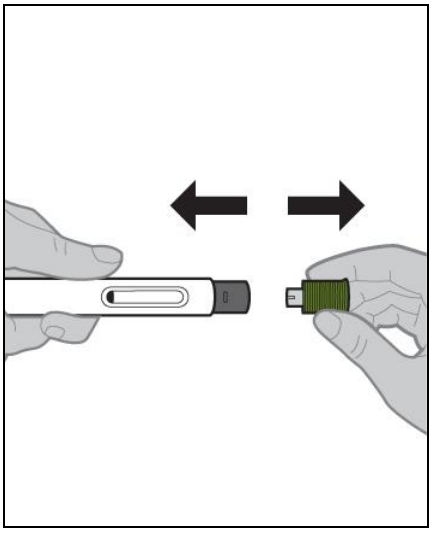

Figura D

9. Posizionare la penna sul sito di iniezione (vedere la *Figura E*).

a. Tenere la penna in modo da vedere la finestra.
b. Senza pizzicare o tirare la pelle, posizionare la penna sul sito di iniezione a un'angolazione di 90-gradi.

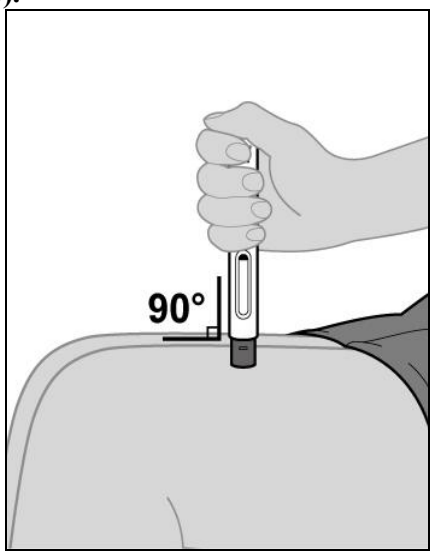

Figura E

10. Iniziare l'iniezione (vedere la *Figura F*).

a. Premere la penna **fermamente** sulla pelle.

Nota: quando l'iniezione comincia si sentirà il 1° "clic" forte e l'asta dello stantuffo verde oliva inizierà a riempire la finestra.

b. Continuare a tenere la penna **fermamente** sulla pelle e restare in ascolto del 2° "clic" forte.

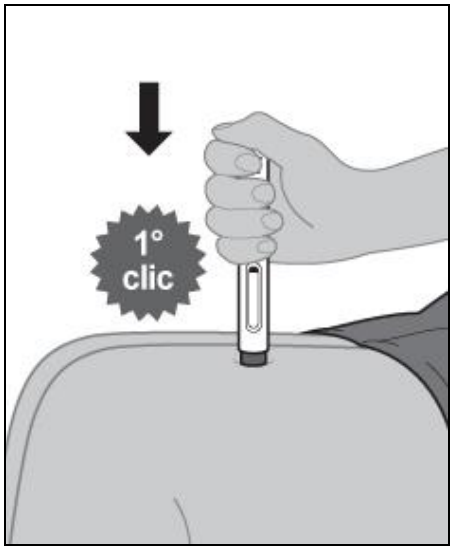

Figura F

11. Finire l'iniezione (vedere la *Figura G*).

a. Dopo aver sentito il 2° "clic" forte, **continuare a tenere la penna fermamente sulla pelle e contare lentamente almeno fino a cinque** per assicurarsi di iniettare la dose completa.

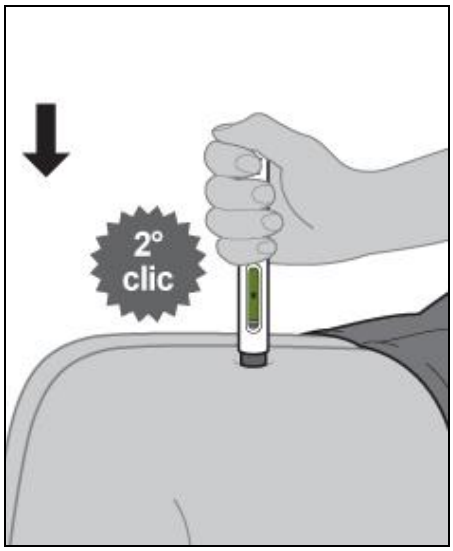

Figura G

12. Rimuovere la penna dal sito di iniezione.

a. Guardare la penna e assicurarsi che l'asta dello stantuffo verde oliva riempia completamente la finestra.
b. Sollevare la penna dal sito di iniezione (*vedere la Figura H*).
c. Premere delicatamente un batuffolo di ovatta o garza sul sito di iniezione e applicare un cerotto, se necessario.

Non strofinare il sito di iniezione.

Nota: dopo aver rimosso la penna dal sito di iniezione, l'ago verrà automaticamente coperto (vedere la Figura I).
Nota: se l'asta dello stantuffo verde oliva non riempie completamente la finestra, non si sta ricevendo la dose completa. In questo caso, non riutilizzare la penna. Chiamare immediatamente il proprio operatore sanitario.

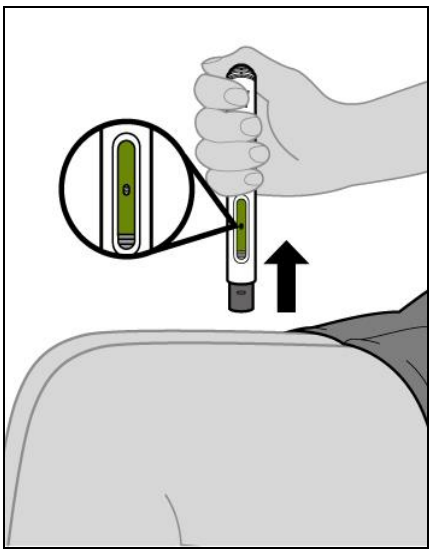

Figura H

Figura I

Dopo l'iniezione

13. Smaltire la penna (vedere la *Figura J*).

a. Mettere la penna usata in un contenitore per oggetti taglienti approvato subito dopo l'uso.
b. Se non si dispone di un contenitore per oggetti taglienti approvato, si può usare un contenitore di casa che sia:
   - realizzato in plastica resistente;
   - in grado di chiudersi con un coperchio a chiusura ermetica resistente alle forature, che non lasci cadere gli oggetti taglienti;
   - verticale e stabile durante l'uso;
   - a tenuta stagna;
   - appropriatamente etichettato per avvertire dei rifiuti pericolosi al suo interno.
c. Quando il contenitore per oggetti taglienti è quasi pieno, deve essere smaltito secondo i requisiti locali.

Figura J

Non rimettere il cappuccio alla penna.

Nota: tenere la penna e il contenitore per oggetti taglienti fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Remsima 40 mg/mL concentrato per soluzione per infusione
infliximab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Il medico le darà anche una scheda di promemoria per il paziente, che contiene informazioni importanti sulla sicurezza di cui deve essere messo al corrente prima e durante il trattamento con Remsima.
- Quando inizia una nuova scheda, tenga questa scheda come riferimento per 4 mesi dopo l'ultima dose di Remsima.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Remsima e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Remsima
3. Come viene somministrato Remsima
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Remsima
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Remsima e a cosa serve

Remsima contiene il principio attivo infliximab. Infliximab è un anticorpo monoclonale – un tipo di proteina che si lega a uno specifico bersaglio nell'organismo chiamato TNF (fattore di necrosi tumorale) alfa.

Remsima appartiene a un gruppo di medicinali chiamati "bloccanti del fattore di necrosi tumorale (TNF)". È utilizzato negli adulti per il trattamento delle seguenti malattie infiammatorie:
- Artrite reumatoide
- Artrite psoriasica
- Spondilite anchilosante (malattia di Bechterew)
- Psoriasi.

Remsima è utilizzato anche negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 6 anni per:
- Malattia di Crohn
- Colite ulcerosa.

Remsima agisce legandosi selettivamente al TNF alfa e bloccando la sua azione. Il TNF alfa è coinvolto nei processi infiammatori dell'organismo, quindi, bloccandolo è possibile ridurre l'infiammazione nell'organismo.

Artrite reumatoide
L'artrite reumatoide è una malattia infiammatoria delle articolazioni. Se soffre di artrite reumatoide, sarà inizialmente trattato con altri medicinali. Se questi medicinali non dovessero funzionare adeguatamente, sarà trattato con Remsima in associazione a un altro medicinale chiamato metotrexato per:
- ridurre i segni e i sintomi della malattia,
- rallentare la progressione del danno a livello delle articolazioni,
- migliorare la funzione fisica.

Artrite psoriasica
L'artrite psoriasica è una malattia infiammatoria delle articolazioni, solitamente accompagnata da psoriasi. Se soffre di artrite psoriasica, sarà trattato prima con altri medicinali. Se questi medicinali non dovessero funzionare adeguatamente, sarà trattato con Remsima per:
- ridurre i segni e i sintomi della malattia,
- rallentare la progressione del danno a livello delle articolazioni,
- migliorare la funzione fisica.

Spondilite anchilosante (malattia di Bechterew)
La spondilite anchilosante è una malattia infiammatoria della colonna vertebrale. Se soffre di spondilite anchilosante, sarà trattato prima con altri medicinali. Se questi medicinali non dovessero funzionare adeguatamente, sarà trattato con Remsima per:
- ridurre i segni e i sintomi della malattia,
- migliorare la funzione fisica.

Psoriasi
La psoriasi è una malattia infiammatoria della pelle. Se soffre di psoriasi a placche di grado da moderato a grave, sarà trattato prima con altri medicinali o altri trattamenti, quali la fototerapia. Se questi medicinali o trattamenti non dovessero funzionare adeguatamente, sarà trattato con Remsima per ridurre i segni e i sintomi della malattia.

Colite ulcerosa
La colite ulcerosa è una malattia infiammatoria dell'intestino. Se soffre di colite ulcerosa, sarà trattato prima con altri medicinali. Se questi medicinali non dovessero funzionare adeguatamente, le sarà somministrato Remsima per trattare la malattia.

Malattia di Crohn
La malattia di Crohn è una malattia infiammatoria dell'intestino. Se soffre di malattia di Crohn, sarà trattato prima con altri medicinali. Se questi medicinali non dovessero funzionare adeguatamente, sarà trattato con Remsima per:
- trattare la Malattia di Crohn in fase attiva
- ridurre il numero di aperture anomale (fistole) tra l'intestino e la pelle, per le quali altri medicinali o la chirurgia si sono rivelati inadeguati.

2. Cosa deve sapere prima di usare Remsima

Non deve esserle somministrato Remsima se
- è allergico a infliximab o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6),
- è allergico (ipersensibile) alle proteine del topo,
- ha la tubercolosi (TBC) o un'altra infezione grave come polmonite o sepsi (infezione batterica grave del sangue),
- ha un'insufficienza cardiaca che sia moderata o grave.
- ha un'intolleranza ereditaria al fruttosio, una malattia genetica piuttosto rara in cui non viene prodotto l'enzima necessario per scomporre il fruttosio.

Non usi Remsima se una delle condizioni citate in precedenza possono riguardarla. Se non è sicuro, ne parli con il medico, prima che le venga somministrato Remsima.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico prima o durante il trattamento con Remsima se ha:

Già ricevuto in precedenza un medicinale contenente infliximab

- Informi il medico se è già stato sottoposto in passato a trattamento con medicinali contenenti infliximab e se sta ricominciando il trattamento con Remsima.
- Se ha interrotto il trattamento con infliximab per più di 16 settimane, esiste un aumentato rischio di reazioni allergiche, quando ricomincia il trattamento con Remsima.

Infezioni

- Informi il medico, prima che le venga somministrato Remsima, se ha un'infezione, anche se di entità assai lieve.
- Informi il medico prima che le venga somministrato Remsima se ha mai vissuto o viaggiato in un'area dove infezioni chiamate istoplasmosi, coccidioidomicosi, o blastomicosi sono comuni. Queste infezioni sono causate da specifici tipi di funghi che possono colpire i polmoni o altre parti del corpo.
- Può essere più facilmente soggetto ad infezioni, quando trattato con Remsima. Se ha 65 anni o più, ha un rischio maggiore.
- Queste infezioni possono essere gravi e comprendono tubercolosi, infezioni causate da virus, funghi, batteri, o altri organismi presenti nell'ambiente e sepsi che possono essere pericolose per la vita.

Informi subito il medico se presenta sintomi di infezione durante il trattamento con Remsima. I sintomi comprendono febbre, tosse, sintomi simili all'influenza, senso di malessere, arrossamento della pelle o pelle molto calda, ferite o problemi ai denti. Il medico può raccomandare di interrompere temporaneamente di Remsima.

Tubercolosi (TBC)

- È molto importante che informi il medico se ha mai avuto la tubercolosi o se è stato a stretto contatto con persone che hanno avuto o che hanno la tubercolosi.
- Il medico eseguirà degli esami per valutare se ha la tubercolosi. Sono stati segnalati alcuni casi di tubercolosi in pazienti trattati con infliximab, anche in pazienti che erano stati trattati con medicinali per la TBC. Il medico registrerà questi esami sulla Scheda di Allerta per il paziente.
- Se il medico ritiene che sia a rischio di tubercolosi, è possibile che venga trattato con medicinali per la tubercolosi prima che le venga somministrato Remsima.

Informi subito il medico se nota segni di tubercolosi durante il trattamento con Remsima. I segni comprendono tosse persistente, perdita di peso, sensazione di stanchezza, febbre, sudorazione notturna.

Virus dell'epatite B

- Informi il medico prima che le venga somministrato Remsima se è un portatore di epatite B o se in passato ha avuto l'epatite B.
- Informi il medico se crede di poter essere a rischio di contrarre l'epatite B.
- Il medico deve valutare se ha il virus dell'epatite B.
- Il trattamento con i bloccanti del TNF come Remsima può causare la riattivazione del virus dell'epatite B in pazienti portatori di questo virus, che in alcuni casi può causare la morte.
- Se si verifica la riattivazione dell'epatite B, il medico potrebbe dover interrompere il trattamento e potrebbe somministrarle medicinali come un'efficace terapia antivirale con terapia di supporto.

Problemi al cuore

- Informi il medico se ha eventuali problemi al cuore, come insufficienza cardiaca lieve.
- Il medico terrà strettamente monitorato il suo cuore.

Informi immediatamente il medico se nota nuovi segni di insufficienza cardiaca o un loro peggioramento durante il trattamento con Remsima. I segni comprendono respiro corto o gonfiore dei piedi.

Tumore e linfoma

- Informi il medico prima che le venga somministrato Remsima, se ha o ha avuto un linfoma (un tipo di tunore del sangue) o altri tipi di tumore.
- I pazienti con artrite reumatoide severa, che hanno sofferto di questa malattia per molto tempo, possono presentare un rischio di sviluppo di linfoma maggiore.
- Bambini e adulti che assumono Remsima possono avere un aumentato rischio di sviluppare un linfoma o un altro tipo di tumore.
- Alcuni pazienti che sono stati trattati con bloccanti il TNF, compreso infliximab, hanno sviluppato un raro tipo di tumore chiamato linfoma epatosplenico a cellule T. La maggior parte di questi pazienti erano adolescenti o giovani di sesso maschile e la maggior parte erano affetti da malattia di Crohn o colite ulcerosa. Questo tipo di tumore è in genere letale. Quasi tutti i pazienti sono stati trattati anche con medicinali contenenti azatioprina o mercaptopurina in aggiunta a bloccanti del TNF.
- Alcuni pazienti trattati con infliximab hanno sviluppato alcuni tipi di cancro della pelle. Se si verificano variazioni nella pelle o escrescenze sulla pelle durante o dopo la terapia, informi il medico.
- Alcune donne in trattamento per l'artrite reumatoide con infliximab hanno sviluppato un tumore della cervice uterina. Alle donne che assumono Remsima comprese quelle di oltre 60 anni di età, il medico può raccomandare uno screening periodico per il cancro cervicale.

Malattia polmonare o forti fumatori

- Informi il medico prima che le venga somministrato Remsima se ha una malattia dei polmoni chiamata malattia polmonare cronico-ostruttiva (COPD) o se è un assiduo fumatore.
- I pazienti con COPD e che sono forti fumatori possono presentare aumentato rischio di tumore se in trattamento con Remsima.

Malattia del sistema nervoso

- Informi il medico prima che le venga somministrato Remsima se ha o ha avuto un problema a livello del sistema nervoso. Questo comprende sclerosi multipla, sindrome di Guillain-Barré, attacchi o diagnosi di “neurite ottica”.

Informi subito il medico se nota sintomi di una malattia nervosa durante il trattamento con Remsima. I segni comprendono alterazioni della visione, debolezza a braccia e gambe, torpore o formicolio in qualsiasi parte del corpo.

Aperture anomale della pelle

- Informi il medico se presenta eventuali aperture anomale della pelle (fistole), prima che le venga somministrato Remsima.

Vaccinazioni

- Informi il medico se è stato recentemente vaccinato o se ha in programma di essere vaccinato.
- Deve ricevere le vaccinazioni raccomandate prima di iniziare il trattamento con Remsima. Può ricevere alcuni vaccini durante il trattamento con Remsima, ma non deve ricevere vaccini vivi

(vaccini che contengono un agente infettivo vivo, ma attenuato) mentre è in trattamento con Remsima perché possono causare infezioni.
- Se ha ricevuto Remsima mentre era in gravidanza, il bambino può avere un rischio maggiore di contrarre un'infezione in seguito alla somministrazione di un vaccino vivo durante il primo anno di vita. È importante che informi il pediatra e gli altri operatori sanitari dell'uso di Remsima affinché possano decidere quando il suo bambino debba ricevere qualsiasi vaccino, compresi i vaccini vivi come il vaccino BCG (usato per prevenire la tubercolosi).
- Se sta allattando, è importante che informi il pediatra e gli altri operatori sanitari dell'uso di Remsima prima che al suo bambino venga somministrato qualsiasi tipo di vaccino. Per ulteriori informazioni vedere il paragrafo Gravidanza, allattamento e fertilità.

Agenti terapeutici infettivi

- Si rivolga al medico se ha recentemente assunto o ha in programma di assumere un trattamento con un agente terapeutico infettivo (come l'instillazione di BCG usata per il trattamento del cancro).

Operazioni o procedure odontoiatriche

- Informi il medico se dovrà essere sottoposto a eventuali interventi o cure odontoiatriche.
- Informi il chirurgo o il dentista che è in trattamento con Remsima, mostrando la scheda di promemoria per il paziente.

Problemi al fegato

- Alcuni pazienti in trattamento con infliximab hanno sviluppato gravi problemi al fegato.

Informi immediatamente il medico se presenta sintomi di problemi al fegato durante il trattamento con Remsima. I segni includono ingiallimento della pelle e degli occhi, urine di colore marrone scuro, dolore o gonfiore nella parte superiore destra dello stomaco, dolore articolare, eruzioni cutanee o febbre.

Riduzione del numero delle cellule del sangue

- In alcuni pazienti in trattamento con infliximab, l'organismo può non essere in grado di produrre sufficienti cellule del sangue che aiutano a combattere le infezioni o aiutano a smettere di sanguinare.

Informi immediatamente il medico se presenta sintomi di riduzione del numero delle cellule del sangue durante il trattamento con Remsima. I segni includono febbre persistente, più facile sanguinamento o formazione di lividi, piccole macchie rosse o viola causate dal sanguinamento sotto la pelle o aspetto pallido.

Disturbo del sistema immunitario

- Alcuni pazienti in trattamento con infliximab hanno sviluppato sintomi di un disturbo del sistema immunitario chiamato lupus.

Informi immediatamente il medico se sviluppa sintomi di lupus durante il trattamento con Remsima. I segni includono dolore articolare o un'eruzione cutanea, sulle guance o sulle braccia, che è sensibile al sole.

Bambini e adolescenti
Le informazioni sopra riportate si applicano anche a bambini e adolescenti. Inoltre:

- Alcuni pazienti bambini e adolescenti che hanno assunto medicinali bloccanti il TNF, come infliximab, hanno sviluppato tumori, compresi quelli di tipo inusuale, che talvolta hanno avuto esito fatale.
- Rispetto agli adulti, più bambini che prendevano infliximab hanno sviluppato infezioni.

- I bambini devono ricevere le vaccinazioni raccomandate prima di iniziare il trattamento con Remsima. I bambini possono ricevere alcuni vaccini durante il trattamento con Remsima, ma non devono ricevere vaccini vivi mentre sono in trattamento con Remsima.

Remsima deve essere usato nei bambini solo per la malattia di Crohn o per la colite ulcerosa. Questi bambini devono avere un'età pari o superiore a 6 anni.

Se non è sicuro che una delle condizioni citate in precedenza possa riguardarla, si rivolga al medico prima che le somministrino Remsima.

Altri medicinali e Remsima
I pazienti con malattie infiammatorie assumono già medicinali per il trattamento della malattia. Questi medicinali possono causare effetti indesiderati. Il medico le consiglierà quali altri medicinali deve continuare ad assumere mentre è in terapia con Remsima.

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compreso qualsiasi altro medicinale per trattare la malattia di Crohn, la colite ulcerosa, l'artrite reumatoide, la spondilite anchilosante, l'artrite psoriasica o la psoriasi o medicinali che si ottengono senza prescrizione medica, come vitamine e medicinali d'erboristeria.

In particolare, informi il medico se sta usando uno qualsiasi di questi medicinali:
- Medicinali che agiscono sul sistema immunitario.
- Kineret (che contiene anakinra). Remsima e Kineret non devono essere somministrati insieme.
- Orencia (che contiene abatacept). Remsima e Orencia non devono essere somministrati insieme.

Durante il trattamento con Remsima non le devono essere somministrati vaccini vivi. Nel caso stesse usando Remsima durante la gravidanza o se sta ricevendo Remsima durante l'allattamento, informi il pediatra e gli altri operatori sanitari che si prendono cura del bambino dell'uso di Remsima prima che al bambino venga somministrato qualsiasi tipo di vaccino.

Se non è sicuro che una delle condizioni citate in precedenza possa riguardarla, si rivolga al medico o al farmacista prima che le somministrino Remsima.

Gravidanza, allattamento e fertilità
- Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Remsima deve essere utilizzato durante la gravidanza o durante l'allattamento solo se il medico lo ritiene necessario.
- Deve evitare la gravidanza quando è in trattamento con Remsima e almeno nei 6 mesi successivi all'interruzione del trattamento. Parli con il medico per l'utilizzo di un adeguato contraccettivo in questo periodo.
- Se ha ricevuto Remsima durante la gravidanza, il bambino può avere un rischio maggiore di contrarre un'infezione.
- È importante che informi il pediatra e gli altri operatori sanitari dell'uso di Remsima prima che al bambino venga somministrato qualsiasi tipo di vaccino. Se ha ricevuto Remsima durante la gravidanza, la somministrazione del vaccino BCG (usato per prevenire la tubercolosi) al bambino nei 12 mesi successivi alla nascita può dare luogo a un'infezione con gravi complicazioni, compresa la morte. I vaccini vivi come il vaccino BCG non devono essere somministrati al bambino nei 12 mesi successivi alla nascita, a meno che il pediatra raccomandi diversamente (Per maggiori informazioni vedere il paragrafo sulle vaccinazioni).
- Se sta allattando, è importante che informi il pediatra e gli altri operatori sanitari dell'uso di Remsima prima che al bambino venga somministrato qualsiasi tipo di vaccino. I vaccini vivi non devono essere somministrati al bambino durante l'allattamento, a meno che il pediatra raccomandi diversamente.

- Nei lattanti nati da donne trattate con infliximab durante la gravidanza sono state segnalate severe diminuzioni del numero dei globuli bianchi. Se il bambino ha febbri o infezioni continue contatti immediatamente il medico del bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
È improbabile che Remsima abbia effetti sulla capacità di guidare o usare macchinari. Se si sente stanco, se le gira la testa o non si sente bene dopo il trattamento con Remsima, non deve guidare o utilizzare strumenti o macchinari.

Remsima contiene sorbitolo
Sorbitolo è una fonte di fruttosio. Se ha un'intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI), una rara malattia genetica, lei non deve prendere questo medicinale. I pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non riescono a trasformare il fruttosio, il cui accumulo può causare gravi effetti collaterali.

Prima di prendere questo medicinale, informi il medico se lei (o il bambino) soffre di intolleranza ereditaria al fruttosio o se il bambino si sente male, vomita o ha reazioni sgradevoli come gonfiore e crampi allo stomaco o diarrea quando assume cibi o bevande dolci.

Remsima contiene polisorbato 80
Questo medicinale contiene 1,3 mg di polisorbato 80 per ogni flaconcino da 100 mg equivalente a 0,5 mg/mL e 4,4 mg di polisorbato 80 per ogni flaconcino da 350 mg equivalente a 0,5 mg/mL. I polisorbati possono causare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

Remsima contine sodio
Remsima contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente "senza sodio". Tuttavia, prima della somministrazione, Remsima viene miscelato con una soluzione contenente sodio. Informi il medico se sta seguendo una dieta a basso contenuto di sale.

3. Come viene somministrato Remsima

Artrite reumatoide
La dose abituale è di 3 mg per ogni kg di peso corporeo.

Artrite psoriasica, spondilite anchilosante (Malattia di Bechterew), psoriasi, colite ulcerosa e malattia di Crohn
La dose abituale è di 5 mg per ogni kg di peso corporeo.

Come viene somministrato Remsima
- Remsima le sarà somministrato dal medico o da un infermiere.
- Il medico o l'infermiere preparerà il medicinale per l'infusione.
- Il medicinale sarà somministrato tramite infusione (fleboclisi) (nell'arco di tempo di 2 ore) in una vena, solitamente del braccio. Dopo il terzo trattamento, il medico può decidere di somministarle la dose di Remsima nell'arco di tempo di 1 ora.
- Sarà monitorato durante la somministrazione di Remsima e per le 1-2 ore successive.

Quanto Remsima viene somministrato
- Il medico stabilirà la dose e l'intervallo tra le dosi di Remsima. Questo dipenderà dalla malattia, dal peso e dalla risposta al trattamento con Remsima.
- La tabella che segue mostra la frequenza di somministrazione di questo medicinale dopo la prima dose.

2ª dose	2 settimane dopo la 1ª dose
3ª dose	6 settimane dopo la 1ª dose
Ulteriori dosi	Ogni 6-8 settimane, in base alla malattia

Uso nei bambini e negli adolescenti
Nei bambini (di età pari o superiore a 6 anni) trattati per la malattia di Crohn o la colite ulcerosa, la dose raccomandata è uguale a quella degli adulti.

Se le viene somministrato più Remsima di quanto necessario
Poiché questo medicinale le viene somministrato dal medico o da un infermiere, è improbabile che ne riceva troppo. Non sono noti gli effetti indesiderati in seguito a un dosaggio eccessivo di Remsima.

Se dimentica o salta un'infusione di Remsima
Se dimentica o manca ad un appuntamento per la somministrazione di Remsima, prenda un altro appuntamento il prima possibile.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. La maggior parte di questi effetti sono di entità da lieve a moderata. Tuttavia alcuni pazienti possono manifestare gravi effetti indesiderati e richiedere il trattamento medico. Gli effetti indesiderati possono manifestarsi anche dopo che il trattamento con Remsima è terminato.

Informi immediatamente il medico se nota uno dei seguenti:
- **Segni di una reazione allergica,** come gonfiore del viso, labbra, bocca o gola che può causare difficoltà nel deglutire o respirare, eruzione cutanea, orticaria, gonfiore delle mani, piedi o caviglie. Alcune di queste reazioni possono essere gravi e potenzialmente pericolose per la vita. Una reazione allergica può manifestarsi entro 2 ore dall'iniezione o successivamente. Ulteriori segni di effetti indesiderati di natura allergica che possono manifestarsi fino a 12 giorni dopo l'iniezione comprendono dolori muscolari, febbre, dolore alle articolazioni o alla mandibola, mal di gola o mal di testa.
- **Segni di un problema al cuore**, come fastidio o dolore al torace, dolore al braccio, dolore allo stomaco, respiro affannoso, ansia, senso di vuoto alla testa, capogiro, svenimento, sudorazione, nausea, vomito, palpitazioni o colpi nel torace, un battito cardiaco veloce o lento, e gonfiore dei piedi.
- **Segni di un'infezione (compresa tubercolosi)**, come febbre, sensazione di stanchezza, tosse che potrebbe essere persistente, respiro corto, sintomi simil-influenzali, perdita di peso, sudorazione notturna, diarrea, ferite, raccolta di pus nell'intestino o attorno all'ano (ascesso), problemi dentali o sensazione di bruciore quando si urina.
- **Possibili segni di cancro**, includono ma non sono limitati a gonfiore dei linfonodi, perdita di peso, febbre, noduli cutanei insoliti, alterazioni dei nei o del colore della pelle o sanguinamento vaginale insolito.
- **Segni di un problema polmonare,** come tosse, difficoltà nella respirazione o senso di oppressione al petto.
- **Segni di problemi neurologici (inclusi problemi agli occhi),** come segni di un ictus (improvviso intorpidimento o debolezza del viso, di un braccio o di una gamba, soprattutto su un lato del corpo; improvvisa confusione, difficoltà a parlare o a comprendere; difficoltà a vedere con uno o con entrambi gli occhi, difficoltà a camminare, capogiri, perdita dell'equilibrio o della coordinazione o un mal di testa grave), convulsioni, formicolio/intorpidimento in una qualsiasi parte del corpo o senso di debolezza a braccia o gambe, alterazioni della vista, come visione doppia o altri problemi agli occhi.
- **Segni di un problema al fegato**, (inclusa l'infezione da epatite B, se ha avuto in passato epatite B) come ingiallimento della pelle o degli occhi, urine di colore marrone scuro, dolore o gonfiore nella parte superiore destra dello stomaco, dolore articolare, eruzioni cutanee o febbre.
- **Segni di un disturbo del sistema immunitario chiamato lupus,** come dolore articolare o un'eruzione cutanea sulle guance o braccia che è sensibile al sole (lupus) o tosse, respiro affannoso, febbre o eruzione cutanea (sarcoidosi).

- **Segni di riduzione del numero delle cellule del sangue,** come febbre persistente, più facile sanguinamento o formazione di lividi, piccole macchie rosse o viola causate dal sanguinamento sotto la pelle o aspetto pallido.
- **Segni di gravi problemi della pelle**, come macchie rossastre o chiazze circolari spesso con vescicole centrali sul tronco, ampie aree di pelle desquamata e distaccata (esfoliazione), ulcere della bocca, della gola, del naso, dei genitali e degli occhi o piccole protuberanze piene di pus che possono diffondersi sul corpo. Queste reazioni della pelle possono essere accompagnate da febbre.

Informi immediatamente il medico se nota la comparsa di uno dei sintomi descritti in precedenza

Sono stati osservati i seguenti effetti indesiderati con Remsima:

Molto comuni: possono interessare più di 1 persona su 10
- Dolore allo stomaco, nausea
- Infezioni virali come herpes o influenza
- Infezioni delle vie respiratorie superiori come sinusite
- Mal di testa
- Effetto indesiderato dovuto all'infusione
- Dolore.

Comuni: possono interessare fino a 1 persona su 10
- Variazioni della funzionalità del fegato, aumento degli enzimi del fegato (riscontrato dagli esami del sangue)
- Infezioni di polmoni o torace, come bronchite o polmonite
- Difficoltà respiratorie o dolore durante la respirazione, dolore al torace
- Sanguinamento nello stomaco o nell'intestino, diarrea, indigestione, bruciore di stomaco, stipsi
- Eruzione cutanea tipo orticaria, esantema pruriginoso o pelle secca
- Problemi di equilibrio o sensazione di capogiro
- Febbre, aumento della sudorazione
- Problemi di circolazione, come pressione sanguigna bassa o alta
- Lividi, vampate di calore o sanguinamento dal naso, caldo, pelle arrossata (arrossamento)
- Sensazione di stanchezza o di debolezza
- Infezioni batteriche come infezione generalizzata, ascesso o infezione della pelle (cellulite)
- Infezione della pelle a causa di un fungo
- Problemi del sangue come anemia o bassa conta dei globuli bianchi
- Linfonodi ingrossati
- Depressione, disturbi del sonno
- Problemi agli occhi, inclusi occhi rossi e infezioni
- Battito cardiaco accelerato (tachicardia) o palpitazioni
- Dolore ad articolazioni, muscoli o schiena
- Infezione delle vie urinarie
- Psoriasi, problemi della pelle come eczema e perdita di capelli
- Reazioni al sito di iniezione come dolore, gonfiore, arrossamento o prurito
- Brividi, accumulo di liquidi sotto la pelle che causano gonfiore
- Intorbidimento o sensazione di formicolio.

Non comuni: possono interessare fino a 1 persona su 100
- Scarso apporto di sangue, gonfiore di una vena
- Raccolta di sangue all'esterno dei vasi sanguigni (ematoma) o lividi
- Problemi della pelle come formazione di vesciche, verruche, colorazione anomala o pigmentazione anomala della pelle o labbra gonfie o ispessimento della pelle o pelle arrossata, squamosa e screpolata
- Gravi reazioni allergiche (ad es. anafilassi), disturbo del sistema immunitario chiamato lupus, reazioni allergiche alle proteine estranee

- Ferite che tardano a cicatrizzarsi
- Gonfiore del fegato (epatite) o della colecisti (cistifellea), danno al fegato
- Distrazione, irritabilità, confusione, nervosismo
- Problemi agli occhi compresi vista offuscata o ridotta, occhi gonfi od orzaiolo
- Nuova o peggiorata insufficienza cardiaca, rallentamento della frequenza cardiaca
- Svenimento
- Convulsioni, disturbi nervosi
- Perforazione dell'intestino o blocco intestinale, dolore o crampi allo stomaco
- Rigonfiamento del pancreas (pancreatite)
- Infezioni fungine come infezione da lieviti o infezione fungina delle unghie
- Problemi polmonari (come edema)
- Presenza di liquido eccessivo attorno ai polmoni (versamento pleurico), infiammazione degli strati che ricoprono i polmoni (pleurite)
- Restringimento delle vie aeree nei polmoni, causando difficoltà a respirare
- Infiammazione della membrana che riveste i polmoni, causando dolore acuto al torace che peggiora durante la respirazione (pleurite)
- Tubercolosi
- Infezioni dei reni
- Bassa conta delle piastrine, numero eccessivo di globuli bianchi, lividi o macchie nere e blu
- Infezioni a livello della vagina
- Risultati degli esami del sangue che mostrano “anticorpi” contro il suo stesso organismo.
- Variazioni dei livelli di colesterolo e grassi nel sangue.
- Aumento di peso (per la maggior parte dei pazienti, l’aumento di peso è stato minimo).

Raro: può interessare fino a 1 persona su 1.000
- Un tipo di tumore del sangue (linfoma)
- Scarso apporto di ossigeno agli organi attraverso il sangue, problemi di circolazione come il restringimento di un vaso sanguigno
- Infiammazione della membrana che riveste il cervello (meningite)
- Infezioni dovute a un indebolimento del sistema immunitario
- Infezione da epatite B, se ha avuto in passato epatite B
- Infiammazione del fegato causata da un problema del sistema immunitario (epatite autoimmune)
- Problema al fegato che causa ingiallimento della pelle o degli occhi (ittero)
- Rigonfiamento o crescita di tessuti anomali
- Reazione allergica grave che può causare perdita di coscienza e potenzialmente pericolosa per la vita (shock anafilattico)
- Rigonfiamento dei piccoli vasi sanguigni (vasculite)
- Disturbi immunologici che possono interessare i polmoni, la pelle e i linfonodi (come la sarcoidosi)
- Raccolta di cellule del sistema immunitario come risultato di una risposta infiammatoria (lesioni granulomatose)
- Mancanza di interesse o di emozioni
- Gravi problemi della pelle come necrolisi epidermica tossica, Sindrome di Steven-Johnson e pustolosi esantematica acuta generalizzata
- Altri problemi della pelle come eritema multiforme, vescicole e pelle desquamata o foruncoli (foruncolosi)
- Gravi disturbi del sistema nervoso, come mielite trasversa, malattia simil-sclerosi multipla, neurite ottica e sindrome di Guillain-Barré
- Infiammazione dell’occhio che può causare alterazioni della vista, inclusa cecità
- Liquido nella membrana che riveste il cuore (versamento pericardico)
- Gravi problemi ai polmoni (come polmonite interstiziale)
- Melanoma (un tipo di cancro della pelle)
- Tumore della cervice uterina

- Basso numero delle cellule del sangue, compresa una severa diminuzione del numero dei globuli bianchi
- Piccole macchie rosse o viola causate dal sanguinamento sotto la pelle
- Valori anormali di una proteina del sangue chiamata “fattore del complemento” che è parte del sistema immunitario
- Reazioni lichenoidi (eruzione cutanea pruriginosa rossastra/violacea e/o linee filiformi bianco-grigiastre sulle membrane mucose).

Non nota: la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili
- Tumore nei bambini e negli adulti
- Un raro tumore del sangue che colpisce principalmente adolescenti o giovani di sesso maschile (linfoma epatosplenico a cellule T)
- Insufficienza epatica
- Carcinoma a cellule di Merkel (un tipo di cancro della pelle)
- Sarcoma di Kaposi, una forma rara di cancro correlato a infezione da Herpes virus umano 8. Il sarcoma di Kaposi si manifesta più comunemente con lesioni viola sulla pelle.
- Peggioramento di una condizione chiamata dermatomiosite (si presenta come un’eruzione cutanea che si accompagna a debolezza muscolare)
- Infarto cardiaco
- Ictus
- Perdita temporanea della vista durante l’infusione o nelle 2 ore successive all’infusione
- Infezione causata da un vaccino vivo a causa di un sistema immunitario indebolito.

Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini e negli adolescenti
Bambini che hanno preso infliximab per la malattia di Crohn hanno mostrato alcune differenze negli effetti indesiderati rispetto agli adulti che hanno preso infliximab per la malattia di Crohn. Gli effetti indesiderati che si sono verificati con maggiore frequenza nei bambini sono stati: basso numero complessivo di globuli rossi (anemia), sangue nelle feci, livelli complessivi bassi di globuli bianchi (leucopenia), rossore o arrossamento (vampate di calore), infezioni virali, basso numero di globuli bianchi che combattono l’infezione (neutropenia), frattura ossea, infezione batterica e reazioni allergiche del tratto respiratorio.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell’Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Remsima

Remsima sarà generalmente conservato dal personale sanitario. Se lei dovesse averne bisogno, i dettagli relativi alla conservazione sono i seguenti:
- Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.
- Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull’etichetta dopo “SCAD”/”EXP” e sull’astuccio dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.
- Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).
- Questo medicinale può anche essere conservato nella scatola originaria fuori dal frigorifero fino a un massimo di 30 °C per un singolo periodo fino a 15 giorni, ma non oltre la data di scadenza originaria. In questa situazione, non deve essere conservato nuovamente in frigorifero. Scrivere la nuova data di scadenza sulla scatola comprendendo giorno/mese/anno. Eliminare questo medicinale se non usato entro la nuova data di scadenza o entro la data di scadenza stampata sulla scatola, qualunque delle due venga prima.
- Quando Remsima è preparato per l’infusione, si raccomanda di usarlo il prima possibile (entro 3 ore). Tuttavia, se la soluzione è preparata in condizioni di completa assenza di germi, può

essere conservato in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C - 8 °C fino a 60 giorni e per ulteriori 24 ore a 30 °C dopo la rimozione dal frigorifero.
- Non usi questo medicinale se è di colore alterato o se presenta particelle.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Remsima
- Il principio attivo è infliximab. Ogni flaconcino contiene 100 mg o 350 mg di infliximab e ogni mL contiene 40 mg di infliximab.
- Gli altri componenti sono acido acetico, sodio acetato triidrato, sorbitolo (E420), polisorbato 80 (E433), acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Remsima e contenuto della confezione
Remsima è fornito in un flaconcino di vetro contenente concentrato per soluzione per infusione.
Remsima è soluzione da trasparente a opalescente, liquido da incolore a marrone chiaro.

Remsima è disponibile in confezioni da 1, 2, 3, 4 o 5 flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungheria

Produttore
Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles,
06410, Biot,
Francia

Kymos, SL
Ronda De Can Fatjó,
7B. 08290 Cerdanyola del Vallès,
Barcelona,
Spagna

Midas Pharma GmbH
Rheinstraße 49
55218 Ingelheim am Rhein
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

България
Celltrion Healthcare Hungary Kft
Тел.: + 36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Danmark
Celltrion Healthcare Denmark ApS
Contact_dk@celltrionhc.com
Tlf.: + 45 3535 2989

Deutschland
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: + 49 30346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Ελλάδα
BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

España
Kern Pharma, S.L.
Tel: + 34 93 700 25 25

France
Celltrion Healthcare France SAS
Tel: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska
OKTAL PHARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6595 777

Ireland
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Italia
Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: + 357 22741741

Latvija

Magyarország
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Malta
Mint Health Ltd.
Tel: + 356 2093 9800

Nederland
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: +31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge
Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich
Astro-Pharma GmbH
Tel.: +43 1 97 99 860

Polska
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Portugal
CELLTRION Portugal – UNIPESSOAL LDA
Tel: + 351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

România
Celltrion Healthcare Hungary Kft
Tel: + 36 1 231 0493

Slovenija
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 519 29 22

Slovenská republika
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Suomi/Finland
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: + 358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige
Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493
Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, https://www.ema.europa.eu.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

I pazienti trattati con Remsima devono ricevere la scheda di promemoria per il paziente.

Istruzioni per l'uso e la manipolazione – condizioni di conservazione

Conservare a 2°C – 8°C.

Remsima può essere conservato a temperature non superiori ai 30 °C per un singolo periodo fino a 15 giorni, ma che non oltrepassi la data di scadenza originaria. La nuova data di scadenza deve essere scritta sulla scatola. Dopo la rimozione dal frigorifero, Remsima non deve essere conservato nuovamente in frigorifero.

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione – ricostituzione, diluizione e somministrazione

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

1. Calcolare la dose ed il numero di flaconcini di Remsima necessari. Ogni flaconcino di Remsima contiene 100 mg o 350 mg di infliximab. Calcolare il volume totale richiesto di Remsima concentrato.

2. In condizioni asettiche, aspirare il volume richiesto di Remsima concentrato e diluire a 250 mL utilizzando una soluzione sodio cloruro 9 mg/mL (0.9%) per infusione. Non diluire Remsima concentrato con qualsiasi altro diluente. La diluizione può essere effettuata prelevando un volume di soluzione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%) per infusione, dal flacone di vetro o dalla sacca per infusione da 250 mL, pari al volume di Remsima concentrato. Aggiungere lentamente il volume richiesto di Remsima concentrato al flacone o alla sacca per infusione da 250-mL e mescolare delicatamente. Per volumi superiori a 250 mL, usare una sacca per infusione più grande (ad es. 500 mL, 1000 mL) oppure più sacche per infusione da 250 mL, al fine di assicurare che la concentrazione della soluzione per infusione non superi i 4 mg/mL. Se conservata in frigorifero dopo la diluizione, la soluzione per infusione deve essere riportata a temperatura ambiente (fino a 30 °C) per 3 ore prima di procedere come indicato al punto 3 (infusione).

3. Somministrare la soluzione per infusione per un tempo di infusione non inferiore a quello raccomandato (vedere paragrafo 3). Utilizzare solo un set per infusione con un filtro in linea sterile, non pirogeno, con bassa capacità legante le proteine (diametro dei pori 1,2 micrometri o meno). Poiché non è contenuto nessun conservante, si raccomanda di iniziare la somministrazione della soluzione per infusione endovenosa non appena possibile ed entro 3 ore dalla diluizione. Se non viene utilizzata immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni di conservazione precedenti all'uso sono una responsabilità dell'utilizzatore e di norma non dovrebbero superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C - 8 °C, a meno che la diluizione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate. La soluzione non utilizzata non deve essere conservata per un successivo utilizzo.

4. Prima della somministrazione, controllare visivamente Remsima per accertarsi dell'assenza di particelle o di cambiamento di colore. Se si osservano particelle opache, cambiamento di colore o particelle estranee, non utilizzare.

5. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.