

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Remicade 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 100 mg ta' infliximab. Infliximab huwa antikorp monoklonali IgG1 kimeriku tal-bniedem-ġrieden magħmul f'ċelluli ibridoma tal-ġrieden b'teknoloġija ta' DNA rikombinata. Wara r-rikostituzzjoni, kull millilitru jkun fih 10 mg ta' infliximab.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għall-konċentrat).

It-trab huwa pellit bajda mnixfa bil-friża.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

#### Artrite rewmatojde

Remicade, flimkien ma' methotrexate, huwa indikat għat-tnaqqis fis-sinjali u s-sintomi kif ukoll għat-titjib fil-funzjoni fiżika :

- f'pazjenti adulti b'marda attiva meta r-rispons għal mediċini kontra r-rewmatizmu li jbiddu l-mard (DMARDs), inkluż methotrexate, ma jkunx adegwat.
- f'pazjenti adulti b'mard sever, attiv u li qed javanza li ma kienx ikkurat qabel b'methotrexate jew DMARD's oħrajn.

F'dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti, intwera tnaqqis fir-rata ta' avvanz tal-ħsara fil-ġogi, hekk kif imkejla permezz ta' X-ray, (ara sezzjoni 5.1).

#### Marda ta' Crohn fl-adulti

Remicade huwa indikat għal:

- kura tal-marda ta' Crohn attiva b'mod moderat sa qawwi, f'pazjenti adulti li ma kellhomx rispons minkejja kors sħiħ u adegwat ta' terapija b'kortikosteroidi u/jew immunosoppressant; jew li ma jittollerawx jew ma jistgħux jingħataw dawn it-terapiji għal raġunijiet mediċi.
- kura tal-marda ta' Crohn attiva fistulizzanti, f'pazjenti adulti li ma kellhomx rispons minkejja kors sħiħ u adegwat ta' terapija b'kura konvenzjonali (li tinkludi antibijotiċi, tneħħija ta' likwidu u terapija immunosoppressiva).

#### Marda ta' Crohn fit-tfal

Remicade jintuża għal kura tal-marda ta' Crohn attiva, severa, fi tfal u adoloxxenti ta' etajiet bejn 6 sa 17-il sena, li ma kellhomx rispons għat-terapija konvenzjonali inklużi kortikosteroidi, immunomodulator u terapija ta' nutrizzjoni primarja, jew li huma intolleranti jew għandhom kontra-indikazzjonijiet għal dawn it-tipi ta' terapiji. Remicade ġie studjat biss f'kombinazzjoni ma' terapija konvenzjonali immunosoppressiva.

#### Kolite ulċerattiva

Remicade huwa indikat għall-kura ta' kolite ulċerattiva attiva minn moderata sa severa f'pazjenti adulti li ma kellhomx rispons adegwat għat-terapija konvenzjonali, inkluż kortikosteroidi u 6-mercaptopurine (6-MP) jew azathioprine (AZA), jew li huma intolleranti għal jew għandhom kontra-indikazzjonijiet mediċi għal terapiji bħal dawn.

### Kolite ulċerattiva fit-tfal

Remicade huwa indikat għall-kura ta' kolite ulċerattiva attiva hafna, fi tfal u adolexxenti li għandhom minn 6 sa 17-il sena, li kellhom rispons mhux adegwat għal terapija konvenzjonali inkluż kortikosteroidi u 6-MP jew AZA, jew li huma intolleranti għal jew għandhom kontra-indikazzjonijiet mediċi għal terapiji bħal dawn.

### Ankylosing spondylitis

Remicade huwa indikat għall-kura ta' ankylosing spondylitis attiva, severa, f'pazjenti adulti li ma kellhomx rispons adegwat għal terapija konvenzjonali.

### Artrite psorijatika

Remicade huwa indikat għall-kura ta' artrite psorijatika attiva u li tkun qed tavvanza f'pazjenti adulti meta r-rispons għal terapija DMARD ma jkunx adegwat.

Remicade għandu jingħata:

- flimkien ma' methotrexate
- jew waħdu f'pazjenti li juru intolleranza għal methotrexate jew li għalihom methotrexate huwa kontra-indikat.

Remicade intwera li jtejjeb il-funzjoni fiżika f'pazjenti b'artrite psorijatika, u li jnaqqas ir-rata li bih tavvanza l-ħsara periferali fil-ġogi hekk kif imkejla bl-X-ray f'pazjenti b'sottotipi poliartikulari simmetriċi tal-marda (ara sezzjoni 5.1).

### Psorjasi

Remicade huwa indikat għall-kura għal psorjasi tal-plakka minn moderata sa severa f'pazjenti adulti li ma jkunux urew rispons għal, jew li huma kontra-indikati għal, jew li huma intolleranti għal terapija sistemika oħra li tinkludi ciclosporin, methotrexate jew PUVA (ara sezzjoni 5.1).

## **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

Il-kura b'Remicade għandha tibda u tkun issorveljata minn tobbja kkwalifikati b'esperjenza tad-dijanjozi u l-kura ta' artrite reumatojde, mard infjammatorju tal-musrana, ankylosing spondylitis, artrite psorijatika jew psorjasi. Remicade għandu jingħata minn ġol-vina. Infużjonijiet b'Remicade għandhom jingħataw minn professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa mharrġa sabiex ikunu kapaċi jgħarf u kwalunkwe problema relatata mal-infużjoni. Pazjenti kkurati b'Remicade għandhom jingħataw il-fuljett ta' tagħrif u l-kartuna biex tfakkar lill-pazjent.

Waqgħ il-kura b'Remicade, għandu jsir l-aħjar użu ta' terapiji oħra li qed jingħataw fl-istess hin, eż. kortikosteroidi u immunosoppressivi,

### **Pożoloġija**

*Adulti (≥ 18-il sena)*

#### Artrite reumatojde

3 mg/kg mogħtija bħala infużjoni ġol-vina segwiti minn dozi tal-infużjoni addizzjonali ta' 3 mg/kg f'gimghat 2 u 6 wara l-ewwel infużjoni, imbagħad, minn hemm 'il quddiem kull 8 gimghat.

Remicade għandu jingħata flimkien ma' methotrexate.

It-tagħrif disponibbli jissuġġerixxi li r-rispons kliniku ssoltu jseħħ sat-tmax-il gimgha tal-kura. Jekk pazjent ma jkollux rispons adegwat jew ma jkollux rispons wara dan il-perjodu, jista' jiġi kkunsidrat li tiżdiedlu d-doża bil-mod il-mod b'madwar 1.5 mg/kg, sa massimu ta' 7.5 mg/kg kull 8 gimghat.

Inkella, jista' jiġi kkunsidrat li jingħataw 3 mg/kg għal mhux aktar spiss minn kull 4 gimghat. Jekk jinkiseb rispons adegwat, il-pazjenti għandhom jitkomplew fuq id-doża magħżula jew frekwenza ta' doża. Wieħed għandu jerga' jikkunsidra sewwa mill-ġdid jekk għandhiex titkompla t-terapija f'pazjenti li ma wrew l-ebda evidenza ta' benefiċċju terapewtiku fl-ewwel tmax-il gimgha ta' kura wara li tkun għet aġġustata d-doża.

### Il-marda ta' Crohn attiva minn moderata sa severa

5 mg/kg mogħtija bħala infużjoni għal ġol-vina segwita minn infużjoni oħra ta' 5 mg/kg ġimagħtejn wara l-ewwel infużjoni. Jekk il-pazjent ma jkollux rispons wara 2 doži, m'għandhiex tingħata aktar kura b'infliximab. Tagħrif disponibbli mhuwiex favur li titkompla l-kura b'infliximab f'pazjenti li ma jurux rispons fi żmien 6 ġimghat immedjatament infużjoni.

F'pazjenti li juru rispons, strateġiji alternattivi ta' kif għandha titkompla l-kura huma:

- **Manteniment:** Infużjoni addizzjonali ta' 5 mg/kg sitt ġimghat wara l-ewwel doża, segwita minn infużjonijiet kull 8 ġimghat jew
- **Għoti mill-ġdid:** Infużjoni ta' 5 mg/kg jekk is-sinjali u s-sintomi tal-marda jerġgħu jitfaċċaw (ara 'Għoti mill-ġdid' hawn taħt u sezzjoni 4.4).

Għalkemm dejta komparattiva hi nieqsa, dejta limitata f'pazjenti li fil-bidu kellhom rispons għal 5 mg/kg iżda tilfu r-rispons tindika li xi pazjenti jistgħu jiksbu mill-ġdid ir-rispons b'żieda gradwali tad-doża (ara sezzjoni 5.1). It-tkomplija tal-kura għandha terġa' tiġi kkunsidrata bir-reqqa f'pazjenti li ma juru l-ebda evidenza ta' benefiċċju wara li tiġi aġġustata d-doża.

### Il-marda ta' Crohn attiva u fistulizzanti

5 mg/kg mogħtija bħala infużjoni minn ġol-vina għandha tissokta b'infużjonijiet addizzjonali ta' 5 mg/kg ġimagħtejn u sitt ġimghat wara l-ewwel infużjoni. Jekk il-pazjent ma jurix rispons wara tliet doži, m'għandhiex tingħata kura addizzjonali b'infliximab.

F'pazjenti li juru rispons, strateġiji alternattivi ta' kif għandha titkompla l-kura huma:

- **Manteniment:** Infużjonijiet oħra ta' 5 mg/kg kull 8 ġimghat jew
- **Għoti mill-ġdid:** Infużjoni ta' 5 mg/kg jekk is-sinjali u s-sintomi tal-marda jerġgħu jitfaċċaw, imbagħad infużjonijiet ta' 5 mg/kg kull 8 ġimghat (ara 'Għoti mill-ġdid' hawn taħt u sezzjoni 4.4)

Għalkemm dejta komparattiva hi nieqsa, dejta limitata f'pazjenti li fil-bidu kellhom rispons għal 5 mg/kg iżda tilfu r-rispons tindika li xi pazjenti jistgħu jiksbu mill-ġdid ir-rispons b'żieda gradwali tad-doża (ara sezzjoni 5.1). It-tkomplija tal-kura għandha terġa' tiġi kkunsidrata bil-kawtela f'pazjenti li ma juru l-ebda indikazzjoni ta' benefiċċju wara li tiġi aġġustata d-doża.

Fil-marda ta' Crohn, l-esperjenza meta l-medicina terġa' tingħata mill-ġdid jekk is-sinjali u s-sintomi jerġgħu jitfaċċaw hija limitata u hemm nuqqas ta' dejta komparattiva dwar il-benefiċċji u r-riskji tal-istrateġiji alternattivi ta' kif titkompla t-terapija.

### Kolite ulċerattiva

5 mg/kg mogħtija bħala infużjoni għal ġol-vina segwit b'infużjonijiet addizzjonali ta' doži ta' 5 mg/kg wara ġimagħtejn u 6 ġimghat mill-ewwel infużjoni, imbagħad minn hemm 'il quddiem kull 8 ġimghat.

Tagħrif disponibbli jissuggerixxi li r-rispons kliniku normalment jinkiseb fi żmien l-14-il ġimgha ta' kura, i.e. tliet doži. It-tkomplija tat-terapija għandha terġa' tiġi kkunsidrata mill-ġdid bir-reqqa f'dawk il-pazjenti li ma juru l-ebda evidenza ta' benefiċċju terapewtiku f'dan il-perjodu ta' żmien.

### Ankylosing spondylitis

5 mg/kg mogħtija bħala infużjoni ġol-vina, segwita minn infużjonijiet addizzjonali ta' doži ta' 5 mg/kg wara ġimagħtejn u 6 ġimghat wara l-ewwel infużjoni, imbagħad minn kull 6 sa 8 ġimghat. Jekk pazjent ma jurix rispons mas-6 ġimgha (i.e. wara 2 doži), il-kura b'infliximab m'għandux jitkompla.

### Artrite psorijatika

5 mg/kg mogħtija bħala infużjoni għal ġol-vina segwita minn infużjonijiet addizzjonali ta' doži ta' 5 mg/kg wara ġimagħtejn u 6 ġimghat wara l-ewwel infużjoni, imbagħad minn hemm 'il quddiem kull 8 ġimghat.

### Psorjasi

5 mg/kg mogħtija bħala infużjoni għal ġol-vina segwit b'infużjonijiet addizzjonali ta' dozi ta' 5 mg/kg wara ġimagħtejn u ma' 6 ġimghat wara l-ewwel infużjoni, imbagħad minn hemm 'il quddiem kull 8 ġimghat. Jekk pazjent ma juri l-ebda rispons wara 14-il ġimgha (i.e. wara 4 dozi), m'għandha tingħata l-ebda kura addizzjonali b'infliximab.

### L-ġhoti mill-ġdid għall-marda ta' Crohn u l-artrite rewmatojde

Jekk is-sinjali u s-sintomi tal-marda jergħu jitfaċċaw, Remicade jista' jerga' jingħata sa 16-il ġimgha wara l-aħħar infużjoni. Fi studji kliniċi, reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li damu ma seħhew ma kinux komuni u seħhew wara intervalli mingħajr l-użu ta' Remicade ta' anqas minn sena (ara sezzjoni 4.4 u 4.8). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' meta jerga' jingħata wara intervall mingħajr Remicade ta' iktar minn 16-il ġimgha ma kinux stabbiliti. Dan japplika kemm għall-pazjenti bil-marda ta' Crohn kif ukoll għall-pazjenti bl-artrite rewmatojde.

### L-ġhoti mill-ġdid għal kolite ulċerattiva

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-ġhoti mill-ġdid, hliet meta tingħata kull 8 ġimghat, ma kinux stabbiliti (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

### L-ġhoti mill-ġdid għal ankylosing spondylitis

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-ġhoti mill-ġdid, hliet meta tingħata kull 6 sa 8 ġimghat, ma kinux stabbiliti (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

### L-ġhoti mill-ġdid għal artrite psorijatika

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-ġhoti mill-ġdid, hliet meta tingħata kull 8 ġimghat, ma kinux stabbiliti (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

### L-ġhoti mill-ġdid għal psorjasi

Esperjenza limitata bl-ġhoti mill-ġdid ta' doża waħda ta' Remicade għal psorjasi wara intervall ta' 20 ġimgha jindika tnaqqis fl-effikaċja u incidenza oġhla ta' reazzjonijiet għall-infużjoni minn hfiel sa moderati meta mqabbla mal-kors tal-bidu tal-induzzjoni (ara sezzjoni 5.1).

Esperjenza limitata mill-kura mill-ġdid wara li hraxet il-marda permezz ta' kors ta' induzzjoni mill-ġdid tissuggerixxi incidenza oġhla ta' reazzjonijiet tal-infużjoni, inklużi whud serji, meta mqabbla ma' kura ta' manteniment li tingħata kull 8 ġimghat (ara sezzjoni 4.8).

### Indikazzjonijiet kontra l-ġhoti mill-ġdid

F'każ li t-terapija ta' manteniment titwaqqaf, u jkun hemm bżonn li l-kura terġa tinbeda mill-ġdid, l-użu ta' kors ta' induzzjoni mill-ġdid mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.8). F'din is-sitwazzjoni, Remicade għandu jerga' jinbeda bħala doża waħda segwit mir-rakkomandazzjonijiet tad-doża ta' manteniment deskritti hawn fuq.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

Studji speċifiċi ta' Remicade f'pazjenti anzjani ma sarux. Ma dehrux differenzi kbar fit-tneħħija jew volum ta' distribuzzjoni relatati mal-età jew volum ta' distribuzzjoni fi studji kliniċi. M'hemmx bżonn ta' tibdil tad-doża (ara sezzjoni 5.2). Għal aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' Remicade f'pazjenti anzjani (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

#### *Indeboliment tal-kliwi u/jew tal-fwied*

Remicade ma ġiex studjat f'dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti. Ma jistgħu jingħataw l-ebda rakkomandazzjonijiet dwar id-doża (ara sezzjoni 5.2).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

##### Marda ta' Crohn (6 sa 17-il sena)

5 mg/kg mogħtija bħala infużjoni għal ġol-vini segwita minn dozi ta' infużjoni addizzjonali ta' 5 mg/kg wara 2 u 6 ġimghat wara l-ewwel infużjoni, imbagħad kull 8 ġimghat minn hemm 'il

quddiem. Tagħrif disponibbli ma jindikax li jkun jaqbel li titkompla l-kura b'infliximab fi tfal u adoloxxenti li ma jkollhomx rispons fl-ewwel 10 ġimgħat ta' kura (ara sezzjoni 5.1).

Xi pazjenti għandhom mnejn jehtieġu intervall iqsar bejn id-doži sabiex jinżamm benefiċċju kliniku, filwaqt li għal oħrajn, intervall itwal bejn id-doži jista' jkun biżżejjed. Pazjenti li kellhom l-intervall ta' bejn id-doži mnaqqas għal inqas minn 8 ġimgħat jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi. Tkomplija tat-terapija b'intervall imqassar għandha tiġi kkunsidrata b'attenzjoni f'dawk il-pazjenti li ma juru l-ebda xhieda ta' benefiċċju terapewtiku addizzjonali wara tibdil fl-intervall ta' bejn id-doži.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Remicade ma ġewx studjati fi tfal taħt is-6 snin bil-marda ta' Crohn. Dejta farmakokinetika disponibbli hi deskritta fis-sezzjoni 5.2 imma l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija ma tista' tingħata fi tfal li għandhom inqas minn 6 snin.

#### Kolite ulerattiva (6 snin sa 17-il sena)

5 mg/kg mogħtija bħala infużjoni fil-vini segwita minn doži oħra ta' infużjoni ta' 5 mg/kg f'ġimgħa 2 u 6 wara l-ewwel infużjoni, u minn hemm 'il quddiem kull 8 ġimgħat. Dejta disponibbli ma ssostnix aktar kura b'infliximab f'pazjenti pedjatriċi li ma jkollhomx rispons fl-ewwel 8 ġimgħat ta' kura (ara sezzjoni 5.1).

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Remicade ma ġewx studjati fi tfal taħt is-6 snin b'kolite ulċerattiva. Dejta farmakokinetika disponibbli hi deskritta fis-sezzjoni 5.2 imma l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija ma tista' tingħata fi tfal li għandhom inqas minn 6 snin.

#### Psorjasi

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Remicade fit-tfal u adoloxxenti iżgħar minn 18-il sena għall-indikazzjoni tal-psorjasi ma ġewx determinati s'issa. Data disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

#### Artrite idjopatika ġuvenili, artrite psorijatika u ankylosing spondylitis

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Remicade fit-tfal u adoloxxenti iżgħar minn 18-il sena għall-indikazzjoni tal-artrite idjopatka ġuvenili, artrite psorijatika u ankylosing spondylitis ma ġewx determinati s'issa. Data disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

#### Artrite rewmatojde ġuvenili

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Remicade fit-tfal u adoloxxenti iżgħar minn 18-il sena għall-indikazzjoni tal-artrite rewmatojde ġuvenili ma ġewx determinati s'issa. Data disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Remicade għandu jingħata minn ġol-vina fuq perjodu ta' sagħtejn. Il-pazjenti kollha li jingħataw Remicade għandhom jiġu osservati għal mill-anqas siegħa sa sagħtejn wara l-infużjoni għal reazzjonijiet akuti marbuta mal-infużjoni. Apparati ta' emerġenza, bħal adrenaline, antiistaminiċi, kortikosteroidi u passagġ tan-nifs artifiċjali għandhom ikunu disponibbli. Il-pazjenti jistgħu jiġu kkurati minn qabel b'pereżempju antiistamin, hydrocortisone u/jew paracetamol u r-rata tal-infużjoni tista' ssir aktar bil-mod sabiex jitnaqqas ir-riskju għal reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni speċjalment jekk ikunu seħħew reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni qabel (ara sezzjoni 4.4).

#### Infużjonijiet imqassra fost l-indikazzjonijiet tal-adulti

F'pazjenti magħżula b'attenzjoni li ttolleraw mill-anqas 3 infużjonijiet inizjali ta' sagħtejn ta' Remicade (faži ta' induzzjoni) u qed jirċievu terapija ta' manteniment, wieħed jista' jikkunsidra għoti ta' infużjonijiet sussegwenti fuq perjodu ta' mhux anqas minn siegħa. Jekk isseħħ reazzjoni għall-infużjoni b'rabta ma' infużjoni mqassra, tista' tiġi kkunsidrata rata tal-infużjoni aktar bil-mod għal infużjonijiet fil-futur jekk il-kura tkun se titkompla. Infużjonijiet mqassra b'doži ta' > 6 mg/kg ma ġewx studjati (ara sezzjoni 4.8).

Għall-preparazzjoni u istruzzjonijiet dwar l-ġhoti, ara sezzjoni 6.6.

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għall-proteini oħra li joriġinaw mill-ġrieden, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti b'tuberkulozi jew infezzjonijiet oħra qawwija bħal sepsis, qradijiet u infezzjonijiet opportunistiċi (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb moderata jew serja ħafna (NYHA klassi III/IV) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

#### Traċċabilità

Biex titjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem li l-kumpanija tagħti lill-prodott u n-numru tal-lott tal-prodott li jingħata għandhom jitniżżlu b'mod ċar.

#### Reazzjonijiet tal-infużjoni u sensittività eċċessiva

Infliximab kien assoċjat ma' reazzjonijiet akuti relatati mal-infużjoni li jinkludu xokk anafilattiku u reazzjoni ta' sensittività eċċessiva li ddum ma sseħħ (ara sezzjoni 4.8).

Reazzjonijiet akuti tal-infużjoni jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi li jistgħu jiżviluppaw waqt (f'sekondi) jew ftit sigħat wara l-infużjoni. Jekk reazzjonijiet akuti tal-infużjoni jseħħu, l-infużjoni għandha titwaqqaf immedjatament. Tagħmir tal-emergenza, bħal adrenaline, anti-istaminiċi, kortikosteroidi u passagġ tan-nifs artifiċjali għandhom ikunu disponibbli. Pazjenti jistgħu jingħataw kura minn qabel, eż. b'anti-istamina, hydrocortisone u/jew paracetamol biex ikunu evitati effetti ħfief u għal żmien qasir.

Antikorpi għal infliximab jistgħu jiżviluppaw u dawn kienu assoċjati ma' zieda fil-frekwenza tar-reazzjonijiet tal-infużjoni. Proporzjon żgħir tar-reazzjonijiet tal-infużjoni kien ta' reazzjonijiet allergiċi serji. Kienet ukoll osservata assoċjazzjoni bejn l-iżvilupp ta' antikorpi għal infliximab u tnaqqis fid-dewmien tar-rispons. Meta immunomodulatori ngħataw fl-istess hin, dan ġie assoċjat ma' inċidenza inqas ta' antikorpi għal infliximab u r-reazzjonijiet tal-infużjoni kienu anqas frekwenti. L-effett ta' terapija b'immunomodulatori mogħtija fl-istess hin kien akbar f'pazjenti kkurati b'mod episodiku milli f'pazjenti li ngħataw terapija ta' manteniment. Pazjenti li jwaqqfu l-immunosoppressivi qabel jew waqt il-kura b'Remicade għandhom riskju akbar li jiżviluppaw dawn l-antikorpi. Antikorpi għal infliximab mhux dejjem jistgħu jkunu jitkejlu fil-kampjuni tas-serum. Jekk isehħu reazzjonijiet serji, għandu jingħataw kura sintomatiku u m'għandhomx jingħataw iktar infużjonijiet ta' Remicade. (ara sezzjoni 4.8).

Fi studji kliniċi, reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li ddum ma sseħħ kienu rrapportati. Tagħrif disponibbli jindika zieda fir-riskju għal sensittività eċċessiva li ddum ma sseħħ ma' zieda fl-intervall mingħajr Remicade. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu parir mediku immedjatament jekk ikollhom xi reazzjoni avversa li ddum ma sseħħ (ara sezzjoni 4.8). Jekk pazjenti jerġgħu jiġu kkurati wara żmien twil, għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' sensittività eċċessiva li ddum ma sseħħ.

#### Infezzjonijiet

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal infezzjonijiet li jinkludu tuberkulozi qabel, waqt jew wara kura b'Remicade. Peress li t-tneħħija ta' infliximab tista' ddum sa sitt xhur, il-monitoraġġ għandu jitkompla matul dan il-perjodu. Aktar kura b'Remicade m'għandhiex tingħata jekk il-pazjent jiżviluppa infezzjoni serja jew sepsis.

Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġi kkunsidrat l-użu ta' Remicade f'pazjenti b'infezzjoni kronika jew storja medika ta' infezzjonijiet rikorrenti, inkluż l-użu fl-istess hin ta' terapija immunsoppressiva.

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir dwar, u jevitaw l-esponiment għall-fatturi potenzali ta' riskju għal infezzjonijiet kif jixraq.

Fattur alfa tan-necrozi tat-tumur (TNF $\alpha$ ) jikkontrolla l-infjammazzjoni u jimmodula ir-rispons immuni tač-čelluli. Tagħrif sperimentali juri li TNF $\alpha$  huwa essenzjali biex jitneħħew infezzjonijiet intračellulari. Esperjenza klinika turi li d-difiża tal-*host* kontra l-infezzjonijiet tiġi kompromessa f'xi pazjenti li jingħataw infliximab.

Wiehed irid jinnota li s-soppressjoni ta' TNF $\alpha$  tista' wkoll taħbi sintomi ta' infezzjoni bħad-deni. Ir-rikonoxximent minn kmieni ta' preżentazzjonijiet kliniċi mhux tipiċi ta' infezzjonijiet serji u ta' preżentazzjoni klinika tipika ta' infezzjonijiet rari u mhux tas-soltu huwa kritiku sabiex jitnaqqsu d-dewmien tad-dijanjozi u l-kura.

Pazjenti li qed jieħdu imblokkaturi ta' TNF huma aktar suxxettibbli għal infezzjonijiet serji. Tuberkulozi, infezzjonijiet ta' batterji, li jinkludu sepsis u pulmonite, infezzjonijiet invażivi fungali, virali, u infezzjonijiet opportunistiċi oħra, ġew osservati f'pazjenti li ngħataw infliximab. Uħud minn dawn l-infezzjonijiet kienu fatali; l-infezzjonijiet opportunistiċi li kienu irrappurtati l-aktar frekwenti b'rata ta' mortalità > 5% jinkludu pnemocistozi, kandidijasi, listerjozi u aspergillozi. Pazjenti li jiżviluppaw infezzjoni ġdida waqt li jkunu qed jieħdu kura b'Remicade, għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib u tittieħdilhom evalwazzjoni dijanjostika kompleta. L-ġhoti ta' Remicade għandu jitwaqqaf jekk pazjent jiżviluppa infezzjoni ġdida serja jew sepsis, u għandha tinbeda terapija adattata kontra l-mikrobi jew kontra l-funġi sakemm l-infezzjoni tkun ikkontrollata.

#### *Tuberkulozi*

Kien hemm rapporti ta' tuberkulozi attiva f'pazjenti li kienu qed jirčievu Remicade. Ta' min jinnota li fil-maġġoranza ta' dawn ir-rapporti it-tuberkulozi kienet ekstra-pulmonari, u tfaččat bħala marda lokalizzata jew mifruxa.

Qabel ma jibdew il-kura b'Remicade, il-pazjenti kollha għandhom ikunu evalwati għat-tuberkulozi kemm attiva kif ukoll mhux attiva (*'moħbija'*). Dan l-evalwazzjoni għandha tinkludi l-istorja medika fid-dettall flimkien mal-istorja medika personali ta' tuberkulozi jew kuntatt li seta' kien hemm ma' tuberkulozi u terapija immunosoppressiva qabel u/jew fil-preżent. Screening tests adattati (eż. test tal-ġilda bit-tuberkulin, X-ray tas-sider u/jew Assaġġ tar-Rilaxx tal-Interferon Gamma) għandhom isiru fuq il-pazjenti kollha (rakkomandazzjonijiet lokali jistgħu jkunu applikati). Huwa rakkomandat illi meta dawn it-testijiet isiru jitniżżlu fuq il-kartuna biex tfakkar lill-pazjent. Min jordnhom għandu jżomm f'moħħu r-riskju li r-riżultati tat-test tal-ġilda bit-tuberkulin jistgħu jkunu negattivi foloz, l-aktar f'pazjenti li huma morda ħafna jew immunosoppressi.

Jekk issir dijanjozi ta' tuberkulozi attiva, it-terapija b'Remicade m'għandiex tinbeda (ara sezzjoni 4.3).

Jekk ikun maħsub li hemm tuberkulozi moħbija, tabib espert fil-kura tat-tuberkulozi għandu jiġi konsultat. Fis-sitwazzjonijiet kollha deskritti hawn taħt, il-bilanč bejn il-benefiċċju/riskju tat-terapija b'Remicade għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa.

Jekk issir dijanjozi ta' tuberkulozi mhux attiva (*'moħbija'*) terapija kontra t-tuberkulozi moħbija għandha tinbeda b'terapija kontra t-tuberkulozi qabel ma' jinbeda Remicade, u skont ir-rakkomandazzjonijiet lokali.

Pazjenti li għandhom ħafna fatturi ta riskju jew fatturi ta' riskju sinifikanti għal tuberkulozi u jkollhom test negattiv għal tuberkulozi moħbija, terapija kontra t-tuberkulozi għandha tiġi kkunsidrata qabel ma jinbeda Remicade.

L-użu ta' terapija kontra t-tuberkulozi għandha tiġi kkunsidrata wkoll qabel jinbeda Remicade f'pazjenti bi storja medika ta' tuberkulozi moħbija jew attiva li għalihom ma jistax ikun ikkonfermat jekk ħadux kors xieraq.

Xi każijiet ta' tuberkulozi attiva kienu rrappurtati f'pazjenti kkurati b'Remicade waqt u wara l-kura għal tuberkulozi moħbija.



Il-pazjenti kollha għandhom ikunu infurmati sabiex ifittxu parir mediku jekk is-sinjali/sintomi jindikaw tuberkulożi (eż soġhla persistenti, joġhlu/jitilfu l-piż, deni hafif) jidhru waqt jew wara l-kura b'Remicade.

#### *Mard invażiv fungali*

F'pazjenti kkurati b'Remicade, infezzjoni invażiva ta' fungu bħal aspergillożi, kandidijasi, pneumoċistożi, istoplasmożi, kokkidjoidomikożi jew blastomikożi għandhom ikunu ssuspettati jekk jiżviluppaw mard sistemiku serju, u tabib espert fid-dijanjożi u kura ta' infezzjonijiet invażivi fungali għandu jiġi kkonsultat fi stadju bikri meta wiehed ikun qed jeżamina dawn il-pazjenti. Infezzjonijiet invażivi fungali jistgħu jitfaċċaw bħala mard mifruż aktar milli lokalizzat, u testijiet għall-antigen u għall-antikorp jistgħu jirriżultaw negattivi f'xi pazjenti li jkollhom infezzjoni attiva. Terapija empirika xierqa kontra l-fungu għandha tiġi kkunsidrata filwaqt li pjan dijanjożiku jkun qed jitwettagħ billi jiġi kkunsidrat kemm ir-riskju għal infezzjoni qawwija fungali kif ukoll r-riskji tat-terapija kontra l-fungu.

Għall-pazjenti li għexu jew ivvjaġġaw f'inħawi fejn infezzjonijiet invażivi fungali bħal istoplasmożi, kokkidjomikożi, jew blastomikożi huma endemiċi, il-benefiċċji u r-riskji tal-kura b'Remicade għandhom jiġu kkunsidrati bir-reqqa qabel ma tinbeda terapija b'Remicade.

#### *Marda ta' Crohn fistulanti*

Pazjenti bil-marda ta' Crohn li tkun fistulizzanti b'fistuli akuti li jdennu m'għandhomx jibdew terapija b'Remicade sakemm wiehed jeskludi s-sors ta' infezzjoni li jista' jkun hemm, b'mod speċifiku qrada (ara sezzjoni 4.3)

#### L-attivazzjoni mill-ġdid ta' epatite B (HBV)

L-attivazzjoni mill-ġdid ta' epatite B sehhet f'pazjenti li kienu qed jirċievu antagonist ta' TNF inkluż infliximab li jgħorru b'mod kroniku dan il-virus. Xi każijiet wasslu għall-mewt.

Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għall-infezzjoni b'HBV qabel jibdew il-kura b'Remicade. Dawk il-pazjenti li jkollhom riżultat pożittiv għall-infezzjoni b'HBV, huwa rakkomandat li jikkonsultaw ma' tabib li jkun espert fil-kura ta' epatite B. Dawk li jgħorru HBV li jkollhom bżonn kura b'Remicade għandhom jinżammu taħt osservazzjoni mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni b'HBV attiva waqt it-terapija u għal hafna xhur wara li tintemm it-terapija. M'hemmx dejta adegwata dwar il-kura ta' pazjenti li jgħorru HBV b'terapija antivirali flimkien ma' antagonist-TNF sabiex tiġi evitata l-attivazzjoni mill-ġdid tal-HBV. F'pazjenti li jiżviluppaw l-attivazzjoni mill-ġdid tal-HBV, Remicade għandu jitwaqqaf u terapija effettiva antivirali tinbeda flimkien ma' kura adattata ta' appoġġ.

#### Avvenimenti tal-fwied u tal-marrara

Każijiet ta' suffeġra u ta' epatite mhux infettiva, xi whud b'karatteristiċi ta' epatite awtoimmuni, ġew osservati waqt l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' Remicade. Sehħew każijiet iżolati ta' insuffiċjenza tal-fwied li wasslu għal trapjant tal-fwied jew mewt. Pazjenti li jkollhom sinjali jew sintomi ta' funzjoni hażina tal-fwied għandhom ikunu evalwati għall-evidenza ta' hsara fil-fwied. Jekk tiżviluppa suffeġra u/jew l-ALT joġhla għal  $\geq 5$  darbiet tal-limitu ta' fuq tan-normal, Remicade għandu jitwaqqaf, u jsir stħarriġ bir-reqqa dwar l-anormalità.

#### Għoti fl-istess hin ta' inibitur ta' TNF-alfa u anakinra

Ġew osservati infezzjonijiet serji u newtropenija waqt studji kliniċi bl-użu fl-istess hin ta' anakinra ma' aġent ieħor li jimblokka TNF $\alpha$ , etanercept, u ma nkiseb l-ebda benefiċċju ieħor meta mqabbel ma' etanercept waħdu. Minħabba n-natura tar-reazzjonijiet avversi li ġew osservati bil-kombinazzjoni ta' etanercept u terapija b'anakinra, effetti tossiċi simili jistgħu jitfaċċaw meta anakinra jingħata flimkien ma' aġenti oħra li jimblokkaw TNF $\alpha$ . Għalhekk, il-kombinazzjoni ta' Remicade u anakinra mhijiex rakkomandata.

#### L-għoti fl-istess hin mal-inibitur TNF-alpha u abatacept

Fi studji kliniċi l-għoti fl-istess hin mal-antagonist-TNF u abatacept kienet assoċjata ma' riskju akbar ta' infezzjonijiet inklużi infezzjonijiet serji meta mqabbla ma' antagonisti-TNF waħidhom, mingħajr żieda fil-benefiċċju kliniku. Il-kombinazzjoni ta' Remicade ma' abatacept mhux rakkomandata.

### Għoti fl-istess waqt ma' sustanzi bijoloġiċi terapewtiċi oħra

M'hemmx informazzjoni biżżejjed dwar l-użu ta' infliximab fl-istess waqt ma' sustanzi bijoloġiċi terapewtiċi oħra li jintużaw biex jikkuraw l-istess kundizzjonijiet bħal infliximab. L-użu ta' infliximab fl-istess waqt ma dawn is-sustanzi bijoloġiċi mhuwiex irrakkomandat minhabba l-possibbiltà ta' żieda fir-risku ta' infezzjoni, u interazzjonijiet farmakoloġiċi oħra potenzjali.

### Meta jsir qlib bejn DMARDS bijoloġiċi

Għandu jkun hemm attenzjoni u l-pazjenti għandhom ikomplu jiġu ssorveljati meta jsir qlib minn sustanza bijoloġika għal oħra, minhabba li l-attività bijoloġika komuni għat-tnejn tista' tkompli żżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi, inkluż infezzjoni.

### Tilqim

Huwa rakkomandat li l-pazjenti, jekk ikun possibbli, jiġu aġġornati bit-tilqim kollu skont il-linji gwida attwali tat-tilqim qabel ma tinbeda t-terapija b'Remicade. Pazjenti fuq infliximab jistgħu jirċievu tilqim fl-istess waqt, hlief għal tilqim ħaj (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.6).

F'sottosett ta' 90 pazjent adult b'artrite rewmatojde mill-istudju ASPIRE proporzjon simili ta' pazjenti f'kull grupp ta' trattament (methotrexate flimkien ma': placebo [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] jew 6 mg/kg Remicade [n = 46]) kellhom żieda effettiva doppja fit-titri għal vaċċin pnemkokkali polivalenti, li jindika li Remicade ma nterferixxiex mar-risponsi immuni tal-umuri indipendenti miċ-ċelluli T. Madankollu, studji mil-letteratura ppubblikata f'diversi indikazzjonijiet (eż. artrite rewmatika, psorjasi, marda ta' Crohn) jissuġġerixxu li tilqim mhux ħaj li wiehed jirċievi waqt trattament b'terapija kontra TNF, inkluż Remicade, jistgħu jisiltu rispons immuni aktar baxx milli f'pazjenti li ma jkunux qed jirċievu terapija kontra TNF.

### Tilqim ħaj/sustanzi terapewtiċi infettivi

F'pazjenti li qed jirċievu terapija kontra TNF, hemm disponibbli tagħrif limitat dwar ir-rispons għat-tilqima b'vaċċini ħajjin jew fuq it-trasmissjoni sekondarja ta' infezzjoni mill-vaċċini ħajjin. L-użu ta' tilqim ħaj jista' jwassal għal infezzjonijiet kliniċi, inkluż infezzjonijiet mifruxa. L-għoti fl-istess waqt ta' vaċċini ħajjin ma' Remicade mhux rakkomandat.

### Esponiment tat-trabi *in utero*

Fi trabi espsti *in utero* għal infliximab, kien irrappurtat riżultat fatali minhabba infezzjoni mifruxa kkawżata minn Bacillus Calmette Guérin (BCG) wara l-għoti tat-tilqima ta' BCG wara t-twelid. Huwa rakkomandat perjodu ta' stennija ta' tnax-il xahar wara t-twelid qabel l-għoti ta' tilqim ħaj lil trabi espsti *in utero* għal infliximab. Jekk il-livelli ta' infliximab fis-serum tat-tarbija ma jkunux jistgħu jitkejlu jew jekk l-għoti ta' infliximab kien limitat għall-ewwel trimestru tat-tqala, l-għoti ta' tilqim ħaj jista' jitqies qabel dan iż-żmien jekk ikun hemm benefiċċju kliniku ċar għat-tarbija individwali (ara sezzjoni 4.6).

### Esponiment tat-trabi permezz tal-halib tas-sider

L-għoti ta' vaċċin ħaj lil tarbija li qed titredda' waqt li l-omm tkun qed tirċievi infliximab mhuwiex rakkomandat hlief jekk il-livelli ta' infliximab fis-serum tat-tarbija ma jkunux jistgħu jitkejlu (ara sezzjoni 4.6).

### Sustanzi terapewtiċi infettivi

Użu ieħor ta' sustanzi terapewtiċi infettivi bħal batterji ħajjin attenwati (eż. l-instillazzjoni ta' BCG fil-bużżejqa tal-awrina għall-kura tal-kanċer) jista' jwassal għal infezzjonijiet kliniċi, inkluż infezzjonijiet mifruxa. Huwa rakkomandat li sustanzi terapewtiċi infettivi ma jingħatawx flimkien ma' Remicade.

### Proċessi awtoimmuni

In-nuqqas relattiv ta' TNF $\alpha$  ikkawżat minn terapija kontra TNF jista' jirriżulta għall-bidu ta' proċess awtoimmuni. Jekk pazjent jiżviluppa sintomi bħal ta' sindrome tal-lupus wara kura b'Remicade, u jkollu riżultat pożittiv għall-antikorpi kontra *double stranded DNA*, m'għandux jingħata iktar kura b'Remicade (ara sezzjoni 4.8)

### Każijiet newroloġiċi

L-użu ta' sustanzi imblokkaturi ta' TNF, inkluż infliximab kien assoċjat ma' każijiet ta' bidu mill-ġdid jew taħrix ta' sintomi kliniċi u/jew evidenza radjografika ta' disturbi li jneħhu l-majelin tas-sistema nervuża ċentrali, li jinkludu sklerozi multipla u disturbi li jneħhu l-majelin tas-sistema periferali, inkluża s-sindrome Guillain-Barré. F'pazjenti li diġà kellhom disturbi li jneħhu l-majelin jew li żviluppawhom dan l-aħħar, il-benefiċċji u r-riskji ta' kura b'sustanzi kontra TNF għandhom jiġu kkunsidrati bir-reqqa qabel ma tinbeda t-terapija b'Remicade. It-twaqqif ta' Remicade għandu jiġi kkunsidrat jekk jiżviluppaw dawn id-disturbi.

### Tumuri malinni u disturbi limfoproliferattivi

Fil-partijiet ikkontrollati tal-istudji kliniċi ta' aġenti li jimblokkaw TNF, aktar każijiet ta' tumuri malinni inkluża limfoma, ġew osservati fost pazjenti li kienu qed jingħataw imblokkatur ta' TNF meta mqabbla ma' pazjenti tal-kontroll. Waqt studji kliniċi dwar Remicade fl-indikazzjonijiet kollha li ġew approvati, l-inċidenza ta' limfoma f'pazjenti kkurati b'Remicade kienet oġhla milli mistennija fil-popolazzjoni ġenerali, iżda l-okkorrenza ta' limfoma kienet rari. Fi sfond ta' wara t-tqegħid fis-suq, każijiet ta' lewkimja kienu rrapportati f'pazjenti ikkurati b'antagonist ta' TNF. Hemm riskju fl-isfond akbar ta' limfoma u lewkimja f'pazjenti b'artrite rewmatojde b'mard infjammatorju li jkun ilu jeżisti, attiv hafna, li jikkomplika l-istima tar-riskju.

Fi studju kliniku ta' s'ħarrig li evalwa l-użu ta' Remicade f'pazjenti b'mard ostruttiv kroniku tal-pulmun (COPD) minn moderat sa sever, kien hemm aktar tumuri rrapportati bil-pazjenti kkurati b'Remicade meta mqabbla ma' pazjenti tal-kontroll. Il-pazjenti kollha kellhom storja medika ta' hafna tipjip. Għandu jkun hemm kawtela meta tkun qed tiġi kkunsidrata l-kura ta' pazjenti li jkollhom riskju oġhla ta' tumuri malinni minhabba li jpejpu hafna.

Bl-għarfien li hemm bħalissa, riskju li jiżviluppaw limfomi jew tumuri malinni oħrajn f'pazjenti kkurati b'aġent li jimblokkaw t-TNF ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 4.8). Għandu jkun hemm kawtela meta tkun qed tiġi kkunsidrata terapija b'imblokkatur ta' TNF għall-pazjenti bi storja medika ta' tumur malinn jew meta tkun qed tiġi kkunsidrata li titkompla l-kura f'pazjenti li jiżviluppaw tumur malinn.

Għandu jkun hemm kawtela wkoll f'pazjenti bil-psorjasi u storja medika ta' terapija immunosoppressanti estensiva jew kura b'PUVA fit-tul.

Tumuri malinni, xi wħud fatali, kienu rrapportati fost tfal, adolexxenti u adulti żgħażaġh (sa 22 sena) ikkurati b'sustanzi li jimblokkaw it-TNF (bidu tat-terapija  $\leq 18$ -il sena), inkluż Remicade fi sfond ta' wara t-tqegħid fis-suq. Madwar nofs il-każijiet kienu limfomi. Il-każijiet l-oħra kienu jirrapprezentaw varjetà ta' tumuri malinni u kienu jinkludu tumuri malinni li s-soltu jkunu assoċjati ma' immunosoppressjoni. Riskju li jiżviluppaw tumuri malinni f'pazjenti li jkunu kkurati b'imblokkaturi ta' TNF ma jistax ikun eskluż.

Wara t-tqegħid fis-suq kienu rrapportati każijiet ta' limfoma epatosplenika taċ-ċelluli T (HSTCL) f'pazjenti kkurati b'sustanzi imblokkaturi ta' TNF inkluż infliximab. Din it-tip rari ta' limfoma taċ-ċelluli T għandha kors ta' marda aggressiv hafna u s-soltu tkun fatali. Kważi l-pazjenti kollha kienu rċivew kura b'AZA jew b'6-MP flimkien ma' jew eżatt qabel imblokkatur ta' TNF. Il-maġġoranza tal-każijiet b'Remicade seħhew f'pazjenti bil-marda ta' Crohn jew b'kolite ulċerattiva u l-biċċa l-kbira kienu rrapportati f'subien adolexxenti jew irġiel żgħażaġh adulti. Ir-riskju li jista' jkun hemm bil-kombinazzjoni ta' AZA jew 6-MP u Remicade għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa. Riskju li tiżviluppa limfoma epatosplenika taċ-ċelluli T f'pazjenti kkurati b'Remicade ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 4.8).

Melanoma u karċinoma taċ-ċellula ta' Merkel kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'terapija li timblokkaw TNF, inkluż Remicade (ara sezzjoni 4.8). Huwa rrakkomandat li kull tant żmien isir eżami tal-ġilda, b'mod partikolari għal pazjenti b'fatturi ta' riskju għall-kanċer tal-ġilda.

Studju retrospettiv ta' ko-orti abbażi ta' popolazzjoni bl-użu ta' dejta minn registri nazzjonali tas-saħħa tal-Isvezja sab inċidenza akbar ta' kanċer tal-ġhonq tal-utru f'nisa b'artrite rewmatika ttrattati b'infliximab meta mqabbel ma' pazjenti li qatt ma ħadu trattament b'sustanzi bijoloġiċi qabel jew mal-

popolazzjoni ġenerali, inklużi dawk b'età ta' aktar minn 60 sena. Ittestjar perjodiku għandu jkimpli f'nisa ttrattati b'Remicade, inklużi f'dawk b'età ta' aktar minn 60 sena.

Il-pazjenti kollha b'kolite ulċerattiva li għandhom riskju akbar ta' displasja jew karċinoma tal-kolon (pereżempju, pazjenti b'kolite ulċerattiva li tkun ilha jew kolanġite bi sklerożi ewlenija), jew bi storja medika ta' displasja jew karċinoma tal-kolon għandhom ikunu evalwati għal displasja f'intervalli regolari qabel it-terapija u sakemm iddum il-marda tagħhom. Din l-evalwazzjoni għandha tinkludi kolonoskopija u bijopsiji hekk kif ikun rakkomandat lokalment. Dejta attwali ma tindikax li t-trattament b'infliximab jaffettwa r-riskju għall-iżvilupp ta' displasja jew kanċer tal-kolon.

Peress li l-possibbiltà ta' riskju akbar li jiżviluppa kanċer f'pazjenti b'displasja li tkun għada kif ġiet dijanjostikata li jkunu qed jiġu kkurati b'Remicade għadha ma ġietx stabbilita, ir-riskju u l-benefiċċji tat-tkomplija tat-terapija lill-pazjenti individwali għandha titqies b'attenzjoni mit-tabib.

### Insuffiċjenza tal-qalb

Remicade għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'insuffiċjenza hafifa tal-qalb (NYHA klassi I/II). Il-pazjenti għandhom jinżammu taħt osservazzjoni mill-qrib u Remicade m'għandux jitkompla f'pazjenti li jiżviluppaw sintomi ġodda ta' insuffiċjenza tal-qalb jew jihraxu s-sintomi li kellhom qabel (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8).

### Reazzjonijiet ematoloġiċi

Kien hemm rapporti ta' panċitopenija, lewkopenija, newtrogenija, u tromboċitopenija f'pazjenti li kienu qed jirċievu imblokkaturi ta' TNF, inkluż Remicade. Il-pazjenti kollha għandhom jingħataw parir sabiex jirreferu għall-attenzjoni medika minnufih jekk jiżviluppaw sinjali u sintomi li jindikaw li hemm diskraziji tad-demem (eż. deni persistenti, tbenġil, fsada, pallidità). It-twaqqif ta' Remicade għandu jkun ikkunsidrat f'pazjenti li jkun ikkonfermat li għandhom anormalitajiet sinifikanti fid-demem.

### Ohrajn

Hemm esperjenza limitata dwar is-sigurtà tal-kura b'Remicade f'pazjenti li kellhom proċeduri kirurġiċi, inkluż *arthroplasty* f'pazjenti kkurati b'Remicade. Il-half-life twila ta' Remicade għandha tiġi kkunsidrata jekk proċedura kirurġika qegħda tkun ippjanata. Pazjent li għandu bżonn operazzjoni waqt li jkun fuq Remicade għandu jinżamm taħt osservazzjoni mill-qrib għal infezzjonijiet, u għandhom jittiehdu azzjonijiet xierqa.

Jekk ma jkunx hemm rispons għall-kura tal-marda ta' Crohn, dan jista' jindikaw li jkun hemm djuq fibrotiku fiss li jista' jkollu bżonn kura kirurġika. M'hemm l-ebda evidenza li tindika li infliximab jaggrava jew jikkawża djuq fibrotiku.

### Popolazzjonijiet speċjali

#### Anzjani

Il-frekwenza ta' infezzjonijiet serji f'pazjenti ta' 65 sena u akbar ikkurati b'Remicade kienet aktar minn dawk taħt il-65 sena. Ftit minnhom kellhom riżultat fatali. Attenzjoni partikolari dwar ir-riskju għal infezzjoni għandha tingħata meta tkun qed tingħata kura lill-anzjani (ara sezzjoni 4.8).

### Popolazzjoni pedjatrika

#### Infezzjonijiet

Fi studji kliniċi, kienu rrapportati infezzjonijiet fi proporzjon akbar ta' pazjenti pedjatriċi meta mqabbla ma' pazjenti adulti (ara sezzjoni 4.8).

#### Tilqim

Huwa rakkomandat li pazjenti pedjatriċi, jekk inhu possibbli, jiġu aġġornati bit-tilqim kollu skont il-linji gwida ta' tilqim kurrenti qabel ma jibdew terapija b'Remicade. Pazjenti pedjatriċi fuq infliximab jistgħu jirċievu tilqim fl-istess waqt, minbarra tilqim haġ (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.6)

### Tumuri malinni u disturbi limfoproliferattivi

Tumuri malinni, xi wħud fatali, kienu rrapportati fost tfal, adoloxxenti u adulti żgħażaġħ (sal-età ta' 22 sena) ikkurati b'sustanzi li jimblokkaw it-TNF (bidu tat-terapija ≤ 18-il sena), inkluż b'Remicade wara t-tqegħid fis-suq. Madwar nofs il-każijiet kienu limfomi. Il-każijiet l-oħra kienu jinvolvu varjetà ta' tumuri malinni differenti u kienu jinkludu tumuri malinni rari li s-soltu jkunu assoċjati ma' immunosoppressjoni. Ma jistax ikun eskluż riskju għal żvilupp ta' tumuri malinni fi tfal u adoloxxenti li jkunu kkurati b'imblokkaturi ta' TNF.

Każijiet wara t-tqegħid fis-suq ta' limfoma fil-fwied u l-marrara taċ-ċelluli T ġew irrappurtati f'pazjenti kkurati b'sustanzi li jimblokkaw it-TNF li jinkludu infliximab. Dan it-tip rari ta' limfoma taċ-ċelluli T għandu kors tal-marda aggressiv ħafna u ġeneralment ikun fatali. Kważi l-pazjenti kollha kienu rċivew kura b'AZA jew b'6-MP flimkien ma' jew eżatt qabel imblokkatur ta' TNF. Il-maġġoranza tal-każijiet b'Remicade seħhew f'pazjenti bil-marda ta' Crohn jew b'kolite ulċerattiva u l-biċċa l-kbira kienu rrapportati f'subien adoloxxenti jew irġiel żgħażaġħ adulti. Ir-riskju li jista' jkun hemm bil-kombinazzjoni ta' AZA jew 6-MP u Remicade għandu jiġi kkunsidrat b'attenzjoni. Ma jistax jiġi eskluż riskju għall-iżvilupp ta' limfoma fil-fwied u l-marrara kkawżata minn ċelluli T f'pazjenti kkurati b'Remicade (ara sezzjoni 4.8).

### Kontenut ta' sodium

Remicade fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, i.e. huwa essenzjalment 'hieles mis-sodium. Madankollu, Remicade jiġi ddilwit f'soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%). Dan għandu jitqies għall-pazjenti li qegħdin fuq dieta b'ammont ikkontrollat ta' sodium (ara sezzjoni 6.6).

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

F'pazjenti b'sintomi ta' artrite rewmatojde, artrite psorijatika u l-marda ta' Crohn, hemm indikazzjonijiet li meta jingħataw methotrexate u immunomodulatori oħra fl-istess ħin, dan inaqqas il-formazzjoni ta' antikorpi kontra infliximab u jżid il-koncentrazzjonijiet ta' infliximab fil-plażma. Madankollu, ir-riżultati huma inċerti minħabba limitazzjonijiet fil-metodi li ntużaw għall-analiżi ta' infliximab fis-serum u l-antikorpi kontra infliximab.

Ma jidherx li kortikosteroidi jaffetwaw il-farmakokinetika ta' infliximab sa livell li huwa rilevanti b'mod kliniku.

Il-kombinazzjoni ta' Remicade ma' sustanzi bijoloġiċi terapewtiċi oħrajn li jintużaw biex jikkuraw l-istess kundizzjonijiet bħal Remicade, inkluż anakinra u abatacept, mhix irrakkomandata (ara sezzjoni 4.4).

Huwa rakkomandat li vaċċini ħajjin ma jingħatawx fl-istess ħin ma' Remicade. Huwa rakkomandat ukoll li vaċċini ħajjin ma jingħatawx lil trabi wara espożizzjoni *in utero* għal infliximab għal 12-il xahar wara t-twelid. Jekk il-livelli ta' infliximab fis-serum tat-tarbija ma jkunux jistgħu jitkejlu jew jekk l-għoti ta' infliximab kien limitat għall-ewwel trimestru tat-tqala, l-għoti ta' tilqim ħaj jista' jitqies qabel dan iż-żmien jekk ikun hemm benefiċċju kliniku ċar għat-tarbija individwali (ara sezzjoni 4.4).

L-għoti ta' vaċċin ħaj lil tarbija li qed titredda' waqt li l-omm tkun qed tircievi infliximab mħuwiekk rakkomandat ħlief jekk il-livelli ta' infliximab fis-serum tat-tarbija ma jkunux jistgħu jitkejlu (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

Huwa rakkomandat li sustanzi terapewtiċi infettivi ma jingħatawx flimkien ma' Remicade (ara sezzjoni 4.4).

## 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

### Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jikkunsidraw l-użu ta' kontraċezzjoni adegwata biex jevitaw it-tqala u jkomplu bl-użu tagħha għal mill-anqas 6 xhur wara l-aħħar kura b'Remicade.

### Tqala

In-numru moderat ta' tqaliet esposti għal infliximab miġbura b'mod prospettiv li wasslu għal twelid ta' trabi ħajjin b'riżultati magħrufa, inkluż madwar 1 100 esposti waqt l-ewwel trimestru, ma jindikax zieda fir-rata ta' formazzjonijiet ħżiena fit-tarbija tat-twelid.

Abbaži ta' studju ta' osservazzjoni mill-Ewropa tat-Tramuntana, ġew osservati zieda fir-riskju (OR, CI ta' 95%; valur p) ta' ċesarja (1.50, 1.14-1.96; p = 0.0032), twelid qabel iż-żmien (1.48, 1.05-2.09; p = 0.024), tarbija żgħira għall-età tat-tqala (2.79, 1.54-5.04; p = 0.0007), u piż tat-twelid baxx (2.03, 1.41-2.94; p = 0.0002) f'nisa esposti għal infliximab matul it-tqala (flimkien ma' immunomodulatori/kortikosteroidi jew mingħajrhom, 270 tqala) meta mqabbla ma' nisa esposti għal immunomodulatori u/jew kortikosteroidi biss (6,460 tqala). Il-kontribuzzjoni possibbli ta' esponiment għal infliximab u/jew is-severità tal-marda diġà eżistenti għadha mhijiex ċara f'dawn ir-riżultati.

Minhabba l-inibizzjoni ta' TNF $\alpha$  meta infliximab jingħata waqt it-tqala jista' jaffettwa r-rispons immuni normali tat-tarbija tat-twelid. Fi studju dwar it-tossiċità fuq l-iżvilupp li sar fuq ġrieden bl-użu ta' antikorp analogu li b'mod selettiv jimpedixxi l-attività funzjonali ta' TNF $\alpha$  tal-ġrieden, ma kienx hemm indikazzjoni ta' tossiċità għall-omm, tossiċità għall-embriju jew teratoġeniċità (ara sezzjoni 5.3).

L-esperjenza klinika disponibbli hija limitata. Infliximab għandu jintuża matul it-tqala jekk ikun meħtieġ b'mod ċar biss.

Infliximab jgħaddi minn ġol-placenta u nstab fis-serum ta' trabi sa 12-il xahar wara t-twelid. Wara espożizzjoni *in utero* għal infliximab, it-trabi jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' infezzjoni, inkluż infezzjoni mifruxa serja li tista' ssir fatali. Għoti ta' tilqim ħaj (eż., tilqima ta' BCG) lil trabi esposti għal infliximab fil-ġuf mhuwiex irrakkomandat għal 12-il xahar wara t-twelid (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5). Jekk il-livelli ta' infliximab fis-serum tat-tarbija ma jkunux jistgħu jitkejlu jew jekk l-għoti ta' infliximab kien limitat għall-ewwel trimestru tat-tqala, l-għoti ta' tilqim ħaj jista' jitqies qabel dan iż-żmien jekk ikun hemm benefiċċju kliniku ċar għat-tarbija individwali. Kienu rrapportati wkoll każijiet ta' agranuloċitosi (ara sezzjoni 4.8).

### Treddigh

Data limitata minn letteratura medika ppubblikata tindika li infliximab seta' jitkejjel f'livelli baxxi fl-ħalib tas-sider tal-bniedem f'koncentrazzjonijiet sa 5% tal-livell tas-serum tal-omm. Infliximab seta' jitkejjel ukoll fis-serum tat-tarbija wara esponiment għal infliximab permezz tal-ħalib tas-sider. Filwaqt li esponiment sistemiku f'tarbija li qed titredda' huwa mistenni li jkun baxx minhabba li infliximab fil-biċċa l-kbira jiġi degradat fil-passaġġ gastrointestinali, l-għoti ta' vaċċini ħajjin lil tarbija li qed titredda' meta l-omm tkun qed tircievi infliximab mhuwiex rakkomandat hlief jekk il-livelli ta' infliximab fis-serum tat-tarbija ma jkunux jistgħu jitkejlu. Infliximab jista' jiġi kkunsidrat biex jintuża waqt it-treddigh.

### Fertilità

M'hemmx biżżejjed taġħrif ta' qabel l-użu kliniku sabiex isiru konklużjonijiet dwar l-effetti ta' infliximab fuq il-fertilità u funzjoni riproduttiva ġenerali (sezzjoni 5.3).

## 4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Remicade jista' jaffettwa b'mod ħafif il-hila biex issuq jew tuża magni. Jista' jkun hemm sturdamenti wara l-għoti ta' Remicade (ara sezzjoni 4.8).

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs kienet l-aktar reazzjoni avversa komuni għall-medicina (ADR) rrapportata fi provi kliniċi, li seħhet f'25.3% ta' pazjenti kkurati b'infliximab meta mqabbla ma' 16.5% ta' pazjenti fil-grupp tal-kontroll. L-aktar ADRs serji assoċjati ma' użu ta' imblokkaturi ta' TNF li kienu rrapportati għal Remicade jinkludu attivazzjoni mill-ġdid ta' HBV, CHF (*congestive heart failure*, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb), infezzjonijiet serji (li jinkludu sepsis, infezzjonijiet opportunistiċi u TB), mard tas-serum (reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva li jdumu biex isehhu), reazzjonijiet ematoloġiċi, lupus erythematosus sistemiku/sindrome jixbah il-lupus, disturbi ta' demijelinazzjoni, avvenimenti tal-fwied u tal-marrara, limfoma, HSTCL, lewkimja, karċinoma taċ-ċellula ta' Merkel, melanoma, tumuri malinni fit-tfal, sarkojdosi/ reazzjoni li tixbah lil sarkojdosi, axxess fl-imsaren jew perianali (fil-marda ta' Crohn), u reazzjonijiet serji għall-infuzjoni (ara sezzjoni 4.4).

### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 1 telenka ADRs ibbażati fuq esperjenza minn studji kliniċi kif ukoll reazzjonijiet avversi, li xi wħud wasslu għall-mewt, irrappurtati minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Fil-klassijiet tas-sistema tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati taħt it-titli tal-frekwenza bl-użu tal-kategoriji li ġejjin: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari hafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skont is-serjeta tagħhom b'dawk l-aktar serji mnizżlin l-ewwel.

**Tabella 1**

#### Effetti mhux mixtieqa fi studji kliniċi u mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	<p>Komuni hafna: Infezzjoni virali (eż. influwenza, infezzjonijiet bil-virus tal-herpes)</p> <p>Komuni: Infezzjonijiet batterjali (eż. sepsis, ċellulite, axxess)</p> <p>Mhux komuni: Tuberkulozi, infezzjonijiet ikkawżati minn moffa (eż. kandidijaži, onikomikozi).</p> <p>Rari: Meningite, infezzjonijiet opportunistiċi (bħal infezzjonijiet invażivi fungali [pnewmoċistozi, istoplasmozi, aspergillozi, kokkidijoidomikozi, kriptokokkozi, blastomikozi], infezzjonijiet batterjali [b'mikobatterji mhux tipiċi, listerjozi, salmonellozi] u infezzjonijiet virali [ċitomegalovirus]), infezzjonijiet parassitiċi, attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B.</p> <p>Mhux magħrufa: Infezzjoni kkawżata mit-tilqima nnifisha (wara espożizzjoni <i>in utero</i> għal infliximab)*.</p>
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	<p>Rari: Limfoma, limfoma mhux ta' Hodgkin, marda ta' Hodgkin, lewkimja, melanoma, kanċer tal-għonq tal-utru.</p> <p>Mhux magħruf: Limfoma fil-fwied u fil-marrara taċ-ċelluli T (l-aktar f'adolessenti u rġiel adulti żgħar bil-marda ta' Crohn jew kolite ulċerattiva), karċinoma taċ-ċellula ta' Merkel, sarkoma ta' Kaposi.</p>
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	<p>Komuni: Newtrogenija, lewkopenija, anemija, limfadenopatija.</p> <p>Mhux komuni: Tromboċitopenija, limfopenija, limfoċitozi</p> <p>Rari: Agranuloċitozi (inkluż trabi espożiti <i>in utero</i> għal infliximab), purpura trombotika tromboċitopenika, pancitopenija, anemija emolitika, purpura tromboċitopenika idjopatika.</p>

Disturbi fis-sistema immuni	Komuni: Sintomu respiratorju allergiku. Mhux komuni: Reazzjoni anafilattika, sindrome bħal tal-lupus, marda tas-serum jew reazzjoni bħal marda tas-serum. Rari: Xokk anafilattiku, vaskulite, reazzjoni tat-tip sarkojd.
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Mhux komuni Dislipidemija.
Disturbi psikjatriċi	Komuni: Depressjoni, insomnja. Mhux komuni: Amneżija, aġitazzjoni, konfużjoni, hedla tan-ngħas, nervożiżmu. Rari: Apatija.
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna: Uġiġħ ta' ras. Komuni: Vertigo, sturdament, ipoestesija, parestesija. Mhux komuni: Aċċessjoni, newropatija. Rari: Mijelite transversa, disturbi li jneħħu l-majelin tas-sistema nervuża ċentrali (mard li jixbah l-isklerożi multipla u nevrite ottika), disturbi li jneħħu l-majelin tas-sistema periferali (bħal sindrome ta' Guillain-Barré, polinewropatija bit-telf tal-majelin b'infjammazzjoni kronika u newropatija motorjali multifokali). Mhux magħrufa: Inċidenti ċerebrovaskulari qrib hafna taż-żmien tal-infużjoni.
Disturbi fl-għajnejn	Komuni Konguntivite Mhux komuni: Keratite, edema mad-dawra tal-għajnejn, xgħira Rari: Endoftalmite. Mhux magħruf: Telf tal-vista temporanju li jsehħ fi żmien sagħtejn mill-infużjoni.
Disturbi fil-qalb	Komuni: Takikardija, palpitazzjoni. Mhux komuni: Insuffiċjenza tal-qalb (bidu mill-ġdid jew li taggrava), aritmja, sinkope, qalb tħabbat bil-mod. Rari: Ċijanożi, effużjoni mill-perikardju. Mhux magħruf: Iskemija mijokardijaka/infart mijokardijaku.
Disturbi vaskulari	Komuni: Pressjoni baxxa, pressjoni għolja, ekkimożi, fawra ta' shana, fwawar. Mhux komuni: Iskemija periferali, tromboflebite, ematoma. Rari: Insuffiċjenza ċirkulatorja, petekje, vażospazmu.
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni hafna: Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs, sinusite. Komuni: Infezzjoni tan-naħa ta' isfel tal-passaġġ respiratorju (eż. bronkite, pulmonite), qtuġħ ta' nifs, epistassi. Mhux komuni: Edema fil-pulmun, bronkospazmu, plewriżi, effużjoni mill-plewra Rari: Mard tal-interstizju tal-pulmun (inkluż mard li javvanza malajr, fibrożi fil-pulmun u pneumonite).
Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna: Uġiġħ fl-addome, nawseja Komuni: Emorraġija gastro-intestinali, dijarea, dispepsja, rifluss gastroesofagali, stitikezza. Mhux komuni: Titqib fil-musrana, stenożi fil-musrana, divertikulite, pankreatite, kejlite.
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni: Funzjoni mhux normali tal-fwied, żieda fit-transaminases. Mhux Komuni: Epatite, ħsara epatoċellulari, koleċistite.



	Rari: Epatite awtoimmuni, suffeġra. Mhux magħruf: Insuffiċjenza tal-fwied.
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni: Bidu ġdid ta' psorjasi jew taggrava inkluż psorjasi bl-imsiemer (l-aktar fil-pala tal-idejn u s-saqajn), urtikarja, raxx, ħakk, iperidrozi, ġilda xotta, dermatite fungali, ekżema, alopeċja. Mhux komuni: Joħorġu l-imsiemer, seborreja, rosaċeja, papilloma tal-ġilda, iperkeratozi, kulur tal-ġilda anormali Rari: Nekroliżi tossika tal-epidermide, Sindrome ta' Stevens-Johnson, erythema multiforme, furunkulosi, dermatosi bullarja lineari IgA (LABD - <i>linear IgA bullous dermatosis</i> ), pustullozi ekżantematuża mifruxa akuta (AGEP - <i>acute generalised exanthematous pustulosis</i> ), reazzjonijiet likenojdi. Mhux magħruf: Is-sintomi ta' dermatomijosite jmorru għall-aġħar
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni: Artralġja, uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ fid-dahar.
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka	Komuni: Infezzjoni fl-apparat tal-awrina. Mhux komuni: Pajlonefrite.
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux komuni: Vaġinite
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna: Reazzjoni marbuta mal-infużjoni, uġiġħ. Komuni: Uġiġħ fis-sider, għeja, deni, reazzjoni mnejn tingħata l-injezzjoni, tkexkix ta' bard, edema. Mhux komuni: Fejġan indebolit. Rari: Leżjoni granulomatoża.
Investigazzjonijiet	Mhux komuni: Awto-antikorpi pożittivi, zieda fil-piż <sup>1</sup> . Rari: Fattur tal-komplement mhux normali.

\* inkluż tuberkułosi bovina (infezzjoni mifruxa ta' BCG), ara sezzjoni 4.4

<sup>1</sup> Fit-12-il xahar tal-perjodu kkontrollat għal provi kliniċi għall-adulti fl-indikazzjonijiet kollha, iż-zieda medjana fil-piż kienet ta' 3.50 kg għal individwi ttrattati b'inflimab vs. 3.00 kg għal individwi ttrattati bil-plaċebo. Iż-zieda medjana fil-piż għal indikazzjonijiet ta' mard infjammatorju tal-musrana kienet ta' 4.14 kg għal individwi ttrattati b'inflimab vs. 3.00 kg għal individwi ttrattati bil-plaċebo, u iż-zieda medjana fil-piż għal indikazzjonijiet tar-reumatologija kienet ta' 3.40 kg għal individwi ttrattati b'inflimab vs. 3.00 kg għal individwi ttrattati bil-plaċebo.

## Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi għall-medicina

### Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Reazzjoni relatata mal-infużjoni kienet definita fi studji kliniċi bħala kull reazzjoni avversa li sseħħ waqt infużjoni jew fi żmien siegħa mill-infużjoni. Fi studji kliniċi ta' Fażi III, 18% tal-pazjenti kkurati b'inflimab kellhom reazzjoni marbuta mal-infużjoni meta mqabbel ma' 5% tal-pazjenti kkurati bi plaċebo. Globalment, proporzjon oġġla ta' pazjenti li kienu qed jirċievu inflimab waħdu kellhom reazzjoni marbuta mal-infużjoni meta ġew imqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu inflimab flimkien ma' immunomodulatori fl-istess hin. Madwar 3% tal-pazjenti waqqfu l-kura minħabba reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni u l-pazjenti kollha rkupraw b'terapija medika jew waħidhom. Mill-pazjenti kkurati b'inflimab li kellhom reazzjoni għall-infużjoni waqt il-perjodu ta' induzzjoni sa ġimġha 6, 27% kellhom reazzjoni marbuta mal-infużjoni waqt il-perjodu ta' manteniment, minn ġimġha 7 sa ġimġha 54. Mill-pazjenti li ma kellhomx reazzjoni għall-infużjoni waqt il-perjodu ta' induzzjoni, 9% kellhom reazzjoni għall-infużjoni waqt il-perjodu ta' manteniment.

Fi studju kliniku fuq pazjenti b'artrite rewmatojde (ASPIRE), l-infużjonijiet kellhom jinghataw fuq perjodu ta' sagħtejn għall-ewwel 3 infużjonijiet. It-tul ta' hin tal-infużjonijiet sussegwenti seta' jiqsar sa mhux inqas minn 40 minuta f'pazjenti li ma hassewx reazzjonijiet serji għall-infużjoni. F'din il-prova, sitta u sittin fil-mija tal-pazjenti (686 minn 1,040) irċevew mill-anqas infużjoni waħda mqassra ta' 90 minuta jew anqas u 44% tal-pazjenti (454 minn 1,040) irċevew mill-anqas infużjoni waħda imqassra ta' 60 minuta jew anqas. Mill-pazjenti kkurati b'imfliximab li rċevew mill-anqas infużjoni waħda mqassra, reazzjonijiet relatati mal-infużjoni seħħew fi 15% tal-pazjenti u reazzjonijiet serji seħħew f'0.4% tal-pazjenti.

Fi studju kliniku ta' pazjenti bil-marda ta' Crohn (SONIC), reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni seħħew f'16.6% (27/163) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu terapija b'infliximab waħdu, f'5% (9/179) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu infliximab flimkien ma' AZA, u f'5.6% (9/161) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu terapija b'AZA waħdu. Sehhet reazzjoni għall-infużjoni waħda ta' grad serju (< 1%) f'pazjent li kien fuq terapija b'infliximab waħdu.

F'esperjenza wara t-tqegħid fis-suq, każijiet ta' reazzjonijiet jixbhu lil dawk anafilattiċi, fosthom edima tal-laringi/faringi u spażmu qawwi tal-bronki, kif ukoll aċċessjonijiet kienu assoċjati mal-għoti ta' Remicade (ara sezzjoni 4.4).

Kienu rrapportati każijiet ta' telf tal-vista temporanju li seħħew fi żmien sagħtejn minn meta ngħatat l-infużjoni ta' Remicade (ara sezzjoni 4.4). Kienu rrapportati każijiet (xi wħud fatali) ta' iskemija/infart mijokardijaku u aritmija, xi wħud qrib ħafna l-hin tal-infużjoni ta' infliximab; inċidenti ċerebrovaskulari ġew irrappurtati wkoll qrib ħafna l-hin tal-infużjoni ta' infliximab.

#### Reazzjonijiet għall-infużjoni wara l-għoti mill-ġdid ta' Remicade

Studju kliniku f'pazjenti bi psorjasi moderata sa severa kien maħsub biex tiġi evalwata l-effikaċja u s-sigurtà ta' terapija fit-tul kontra kura mill-ġdid b'kors ta' induzzjoni ta' Remicade (massimu ta' erba' infużjonijiet f'gimġat 0, 2, 6 u 14) wara li tkun ħraxet il-marda. Il-pazjenti ma rċevew ebda terapija immunosoppressiva fl-istess hin. Fil-parti tal-istudju dwar dawk li ngħataw kura mill-ġdid, 4% (8/219) tal-pazjenti kellhom reazzjoni serja għall-infużjoni kontra < 1% (1/222) ta' dawk fuq terapija ta' manteniment. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet għall-infużjoni serji seħħew fit-tieni infużjoni f'gimġa 2. L-intervall bejn l-aħħar doża ta' manteniment u l-ewwel doża tal-induzzjoni mill-ġdid kienu jvarjaw minn 35-231 jum. Is-sintomi kienu jinkludu, iżda ma kinux limitati għal dispneja, urtikarja, edima tal-wiċċ, u pressjoni baxxa. Fil-każijiet kollha, il-kura b'Remicade twaqqfet u/jew kura oħra ngħatat bil-fejtan totali tas-sinjali u s-sintomi.

#### Sensittività eċċessiva li ddum ma sseħħ

Fi studji kliniċi reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ili ddum ma sseħħ ma kinux komuni u seħħew wara intervalli mingħajr Remicade ta' anqas minn sena. Fl-istudji dwar il-psorjasi, reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva seħħew kmieni fil-kors ta' kura. Sinjali u sintomi kienu jinkludu wġiġh fil-muskoli u/jew artralġja b'deni u/jew raxx b'xi pazjenti kellhom ukoll ħakk, edima fil-wiċċ, idejn jew xufftejn, problemi biex jibilgħu, urtikarja, uġiġh fil-grieżem u/jew uġiġh ta' ras.

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-inċidenza ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li ddum ma sseħħ wara intervalli mingħajr Remicade ta' aktar minn sena iżda t-tagħrif limitat li hemm minn studji kliniċi jindika riskju akbar għal sensittività eċċessiva aktar ma jikber l-intervall mingħajr Remicade (ara sezzjoni 4.4).

Fi studju kliniku ta' sena b'infużjonijiet ripetuti f'pazjenti bil-marda ta' Crohn (studju ACCENT I), l-inċidenza ta' reazzjonijiet bħal dawk ta' mard tas-serum kienet ta' 2.4%.

#### Immunogeniċità

Pazjenti li żviluppaw antikorpi għal infliximab kellhom probabbiltà akbar (xi 2-3 darbiet aktar) li jiżviluppaw reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni. Meta fl-istess hin intużaw aġenti immunosoppressivi, ġie osservat tnaqqis fil-frekwenza ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni. Fi studji kliniċi fejn intużat doża waħda jew ħafna dozi ta' infliximab li varjaw minn 1 sa 20 mg/kg, instabu antikorpi għal infliximab f'14% tal-pazjenti fuq xi terapija immunosoppressiva, u f'24% tal-pazjent mingħajr terapija immunosoppressiva. F'pazjenti b'artrite rewmatojde li rċievew korsijiet ta' kura b'dozi ripetuti

rakkomandati ma' methotrexate, 8% tal-pazjenti żviluppaw antikorpi għal infliximab. F'pazjenti b'artrite psorijatika li rċevew 5 mg/kg b'methotrexate jew minghajru, fi 15% tal-pazjenti seħħew antikorpi (l-antikorpi seħħew iffurmwaw f'4% tal-pazjenti li rċevew methotrexate u f'26% tal-pazjenti li ma kinux qed jirċievu methotrexate fil-linja bażi). Fil-pazjenti bil-marda ta' Crohn li rċevew kura ta' manteniment, antikorpi għal infliximab seħħew f'total ta' 3.3% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu immunosoppressanti u fi 13.3% tal-pazjenti li ma kinux qed jirċievu immunosoppressanti. L-inċidenza ta' antikorpi kienet xi 2-3 darbiet oghla f'pazjenti li kienu kkurati b'mod episodiku. Minhabba l-limitazzjonijiet fil-metodoloġija, assay negattiv ma teskludix il-presenza ta' antikorpi għal infliximab. Xi pazjenti li jiżviluppaw livelli għoljin ta' antikorpi għal infliximab kellhom sinjali ta' effikaċja mnaqqsa. F'pazjenti psorijatiċi kkurati b'infliximab bhala kors ta' manteniment fl-assenza ta' immunomodulatori li jinghataw fl-istess ħin, madwar 28% żviluppaw antikorpi għal infliximab (ara sezzjoni 4.4: "Reazzjonijiet tal-infużjoni u sensittività eċċessiva").

### Infezzjonijiet

Tuberkulożi, infezzjonijiet batteriċi, inkluża sepsis u pulmonite, infezzjonijiet invażivi fungali, virali, u infezzjonijiet opportunistiċi oħra, ġew osservati f'pazjenti li kienu qed jirċievu Remicade. Ftit minn dawn kienu fatali; l-infezzjonijiet opportunistiċi rrapportati l-aktar frekwenti b'rata ta' mortalità ta' > 5% jinkludu pnemoċistożi, kandididjażi, listerjożi u aspergillożi (ara sezzjoni 4.4).

Fi studji kliniċi, 36% tal-pazjenti li ngħataw infliximab kienu kkurati għal infezzjonijiet mqabbla ma' 25% ta' pazjenti li ġew ikkurati bi placebo.

Fi studji kliniċi dwar artrite rewmatojde, l-inċidenza ta' infezzjonijiet serji inkluż pulmonite kienet oghla fil-pazjenti kkurati b'infliximab u methotrexate meta mqabbel ma' methotrexate waħdu speċjalment b'dożi ta' 6 mg/kg jew aktar (ara sezzjoni 4.4).

F'rapporti li saru b'mod spontanju wara t-tqegħid fis-suq, infezzjonijiet kienu l-aktar reazzjoni avversa komuni serja. Ftit mill-każijiet kellhom riżultat fatali. Kwazi 50% tal-imwiet irrappurtati kienu assoċjati ma' infezzjoni. Każijiet ta' tuberkulożi, li xi drabi wasslu għall-mewt, inkluża t-tuberkulożi miljari u tuberkulożi li seħħet f'post 'il barra mill-pulmun, kienu rrapportati (ara sezzjoni 4.4).

### Tumuri malinni u disturbi proliferattivi tas-sistema limfatika

Fi studji kliniċi b'infliximab fejn kienu kkurati 5,780 pazjent, li jirrapprezentaw 5,494 sena ta' pazjenti, 5 każijiet ta' limfomi u 26 tumuri malinni mhux limfomi instabu meta mqabbla mal-ebda każ ta' limfoma u każ wieħed ta' tumor malinn mhux limfoma f'1,600 pazjent ikkurati bi placebo li jirrapprezentaw 941 sena ta' pazjenti.

Fi studji kliniċi follow-up dwar is-sigurtà fit-tul b'infliximab li ħadu sa 5 snin, li jirrapprezentaw 6,234 snin ta' pazjenti (3,210 pazjenti), 5 każijiet ta' limfomi u 38 każijiet ta' tumuri malinni mhux limfomi kienu rrapportati.

Każijiet ta' tumuri malinni, inkluż limfoma kienu wkoll irrappurtati fl-isfond ta' wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.4).

Fi studju kliniku esploratorju li kien jinvolvi pazjenti b' COPD moderat sa sever li kienu jew ipejpu fil-preżent jew kienu jpejpu fil-passat, 157 pazjent adult kienu kkurati b'REMICADE b'dożi simili għal dawk użati f'artrite rewmatojde u l-marda ta' Crohn. Disgħa minn dawn il-pazjenti żviluppaw tumuri malinni, inkluża limfoma. Il-follow-up dam medjan ta' 0.8 snin (inċidenza 5.7% [95% CI 2.65%-10.6%]). Kien hemm każ wieħed ta' tumor malinn fost is-77 pazjent tal-kontroll (follow-up medjan ta' 0.8 snin; inċidenza 1.3% [95% CI 0.03%-7.0%]). Il-maġġoranza tat-tumuri żviluppaw fil-pulmun, jew ir-ras u l-għonq.

Studju retrospettiv ta' ko-orti abbażi ta' popolazzjoni sab inċidenza akbar ta' kanċer tal-għonq tal-utru f'nisa b'artrite rewmatika ttrattati b'infliximab meta mqabbel ma' pazjenti li qatt ma ħadu trattament b'sustanzi bijoloġiċi qabel jew mal-popolazzjoni generali, inklużi dawk b'età ta' aktar minn 60 sena (ara sezzjoni 4.4).

Barra dan, każijiet wara t-tqegħid fis-suq ta' limfoma epatosplenika taċ-ċelluli T kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'Remicade, fejn il-maġġoranza tal-każijiet sehħew fil-marda ta' Crohn u f'kolite ulċerattiva, u l-biċċa l-kbira tagħhom kienu subien adolexxenti jew irġiel żgħażaġħ adulti (ara sezzjoni 4.4).

#### Insuffiċjenza tal-qalb

Fi studju ta' Fażi II li kellu l-għan li ssir evalwazzjoni ta' Remicade għal CHF, inċidenza oġġla ta' rata ta' mwiet minhabba li hraxet l-insuffiċjenza tal-qalb ġiet osservata f'pazjenti li ngħataw Remicade, l-aktar f'dawk li ngħataw id-doża aktar għolja ta' 10 mg/kg (jiġifieri daqs darbtejn id-doża massima approvata). F'dan l-istudju 150 pazjent b'insuffiċjenza kongestiva tal-qalb ta' Klassi III-IV CHF tal-NYHA (frazzjoni tal-volum tal-ventrikulu tax-xellug ppumpjat  $\leq 35\%$ ) kienu kkurati bi tliet infużjonijiet ta' Remicade ta' 5 mg/kg, 10 mg/kg, jew placebo fuq sitt ġimgħat. Wara 38 ġimgħa, 9 minn 101 pazjent li ngħataw Remicade (2 b'5 mg/kg u 7 b'10 mg/kg) mietu meta mqabbel ma' mewt waħda fost id-49 pazjent fuq placebo.

Kien hemm rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' każijiet fejn l-insuffiċjenza tal-qalb marret għall-agħar, b'fatturi li setgħu jkunu identifikati jew mingħajrom, f'pazjenti li kienu qed jieħdu Remicade. Kien hemm ukoll rapporti wara t-tqegħid fis-suq ta' insuffiċjenza tal-qalb li bdiet mill-ġdid, inkluża insuffiċjenza tal-qalb f'pazjenti li fil-passat ma kellhomx mard kardjovaskulari. Ftit minn dawn il-pazjenti kellhom anqas minn 50 sena.

#### Avvenimenti tal-fwied u tal-marrara

Fi studji kliniċi, żidiet fl-ALT u fl-AST ħfief jew moderati ġew osservati f'pazjenti li kienu qed jirċievu Remicade mingħajr ma avvanzaw għall-ħsara epatika severa. Żidiet tal-ALT  $\geq 5$  darbiet il-Limitu ta' Fuq tan-Normal (ULN) ġew osservati (ara Tabella 2). Żidiet fl-aminotransferases ġew osservati (ALT aktar komuni minn AST) fi proporzjon akbar ta' pazjenti li kienu qed jirċievu Remicade milli f'dawk tal-kontrolli, kemm meta Remicade ngħata waħdu kif ukoll meta ntuża flimkien ma' aġenti immunosoppressivi oħrajn. Il-biċċa l-kbira miż-żidiet fl-aminotransferase kienu temporanji; madankollu, numru żgħir ta' pazjenti kellhom żidiet għal żmien itwal. B'mod ġenerali, pazjenti li żviluppaw żidiet fl-ALT u l-AST ma kellhomx sintomi, u l-anormalitajiet naqsu jew għaddew mat-tkomplija jew mal-waqfien ta' Remicade, jew billi saru bidliet fit-terapiji l-oħrajn li kienu qed jingħataw. F'sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq, każijiet ta' suffejra u epatite, xi whud b'karatteristiċi ta' epatite awtoimmuni, kienu rrapportati f'pazjenti li rċievu Remicade (ara sezzjoni 4.4).

**Tabella 2**  
**Proporzjon ta' pazjenti b'żieda fl-attività ALT fi studji kliniċi**

Indikazzjoni	Numru ta' pazjenti <sup>3</sup>		Follow-up medjan (ġimgħat) <sup>4</sup>		$\geq 3$ darbiet ULN		$\geq 5$ darbiet ULN	
	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab
Artrite rewmatojde	375	1087	58.1	58.3	3.2%	3.9%	0.8%	0.9%
Marda ta' Crohn <sup>2</sup>	324	1034	53.7	54.0	2.2%	4.9%	0.0%	1.5%
Marda ta' Crohn Pedjatrika	N/A	139	N/A	53.0	N/A	4.4%	N/A	1.5%
Kolite b'ulċera	242	482	30.1	30.8	1.2%	2.5%	0.4%	0.6%
Kolite ulċerattiva fit-tfal	N/A	60	N/A	49.4	N/A	6.7%	N/A	1.7%
Spondilite Ankylosing	76	275	24.1	101.9	0.0%	9.5%	0.0%	3.6%
Artrite psorijatika	98	191	18.1	39.1	0.0%	6.8%	0.0%	2.1%
Plakka psorijatika	281	1175	16.1	50.1	0.4%	7.7%	0.0%	3.4%

- 
- <sup>1</sup> Pazjenti fuq placebo irċievew methotrexate filwaqt li pazjenti fuq infliximab irċievew kemm infliximab kif ukoll methotrexate.
  - <sup>2</sup> Pazjenti fuq placebo fiż-2 studji ta' Fażi III fil-marda ta' Crohn's, ACCENT I u ACCENT II, irċievew doża tal-bidu ta' 5 mg/kg infliximab fil-bidu tal-istudju u kienu fuq placebo fil-fażi ta' manteniment. Pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għall-grupp ta' manteniment bi placebo u mbaġhad aktar tard qalbu għal infliximab huma inklużi fil-grupp ta' infliximab fl-analiżi ALT. Fil-prova ta' Fażi IIIB fil-marda ta' Crohn, SONIC, pazjenti tal-placebo rċievew 2.5 mg/kg/kuljum ta' AZA bhala kontroll attiv flimkien ma' infużjonijiet ta' infliximab bhala placebo.
  - <sup>3</sup> Numru ta' pazjenti evalwati għal ALT.
  - <sup>4</sup> *Follow-up* medju huwa bbażat fuq il-pazjenti kkurati.

### Antikorpi antinukleari (ANA)/ antikorpi kontra double stranded DNA (dsDNA)

Madwar nofs il-pazjenti li nġhataw infliximab fi studji kliniċi u li fil-bidu kienu negattivi għal ANA fil-linja bażi żviluppaw ANA waqt l-istudju meta mqabbel ma' madwar wiehed minn kull hames pazjenti li ġew ikkurati bi placebo. Fi studji kliniċi, antikorpi kontra dsDNA ġew osservati għall-ewwel darba f'madwar 17% tal-pazjent li nġhataw infliximab, mqabbel ma' 0% tal-pazjent li nġhataw placebo. Fl-aħħar stima li saret, 57% tal-pazjenti li kienu nġhataw infliximab baqgħu pożittivi għal kontra dsDNA. Rapporti ta' lupus u sindromi bħal dawk tal-lupus, madankollu jibqgħu mhux komuni (ara sezzjoni 4.4).

### Popolazzjoni pedjatrika

#### Pazjenti b'artrite rewmatojde ġuvenili

Remicade kien studjat fi studju kliniku b'120 pazjent (medda ta' etajiet: 4-17-il sena) b'artrite rewmatojde ġuvenili attiva minkejja methotrexate. Il-pazjenti rċievew 3 jew 6 mg/kg ta' infliximab bħal kors ta' induzzjoni bi 3 dożi (ġimgħat 0, 2, 6 jew ġimgħat 14, 16, 20, rispettivament) segwiti minn terapija ta' manteniment kull 8 ġimgħat, flimkien ma' methotrexate.

#### Reazzjonijiet tal-infużjoni

Reazzjonijiet tal-infużjoni seħhew f'35% tal-pazjenti b'artrite rewmatojde ġuvenili li kienu qed jirċievu 3 mg/kg imqabbla ma' 17.5% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu 6 mg/kg. Fil-grupp ta' 3 mg/kg Remicade, 4 minn 60 pazjent kellhom reazzjoni serja għall-infużjoni u 3 pazjenti rrapportaw reazzjoni li setgħet kienet anafilattika (li 2 minnhom kienu fost ir-reazzjonijiet serji għall-infużjoni). Fil-grupp ta' 6 mg/kg, 2 minn 57 pazjent kellhom reazzjoni serja għall-infużjoni, li wiehed minnhom kellu reazzjoni li setgħet kienet anafilattika (ara sezzjoni 4.4).

#### Immunogeniċità

Antikorpi għal infliximab żviluppaw f'38% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu 3 mg/kg imqabbla ma' 12% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu 6 mg/kg. It-tajters tal-antikorp kienu b'mod partikolari oġhla fil-grupp ta' 3 mg/kg meta mqabbel ma' dak ta' 6 mg/kg.

#### Infezzjonijiet

Infezzjonijiet seħhew f'68% (41/60) tat-tfal li kienu qed jirċievu 3 mg/kg fuq perjodu ta' 52 ġimgħa, 65% (37/57) tat-tfal li kienu qed jirċievu infliximab 6 mg/kg fuq perjodu ta' 38 ġimgħa u 47% (28/60) tat-tfal li kienu qed jirċievu placebo fuq perjodu ta' 14-il ġimgħa (ara sezzjoni 4.4).

#### Pazjenti tfal bil-marda ta' Crohn

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu rrapportati b'mod aktar komuni f'pazjenti tfal bil-marda ta' Crohn fl-istudju REACH (ara sezzjoni 5.1) milli f'pazjenti adulti bil-marda ta' Crohn: anemija (10.7%), demm fl-ippurgar (9.7%), lewkopenja (8.7%), fwawar (8.7%), infezzjonijiet virali (7.8%), newtopenja (6.8%), infezzjoni kkawżata minn batterja (5.8%), u reazzjoni allergika fil-passaġġ respiratorju (5.8%). Barra minn hekk, ġie rrapportat ksur fl-għadam (6.8%), madankollu, ma ġie stabbilit jekk il-kawża kinitx il-mediċina. Affarijiet oħra li jridu jiġu kkunsidrati qegħdin spjegati hawn taht.

#### Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

F'REACH, 17.5% tal-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali hassew 1 jew aktar reazzjonijiet tal-infużjoni. Ma kien hemm l-ebda reazzjonijiet serji għall-infużjoni, u 2 individwi f'REACH kellhom reazzjonijiet anafilattiċi li ma kinux serji.

## Immunogenicità

Antikorpi għal infliximab instabu fi 3 (2.9%) pazjenti tfal.

## Infezzjonijiet

Fl-istudju REACH, infezzjonijiet kienu rrapportati f'56.3% tal-individwi li ntgħażlu b'mod każwali kkurati b'infliximab. Infezzjonijiet kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti għal individwi li rċevew ġimgħa q8 għall-kuntrarju ta' ġimgħa q12 (73.6% u 38.0%, rispettivament), filwaqt li infezzjonijiet serji kienu rrapportati fi 3 individwi f'ġimgħa q8 u 4 individwi fil-grupp ta' manteniment f'ġimgħa q12. L-infezzjonijiet li kienu rrapportati b'mod l-aktar komuni kienu infezzjonijiet tal-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju u faringite, u l-aktar infezzjoni serja li kienet irrapportata b'mod l-aktar komuni kienet axxess. Tliet każijiet ta' pulmonite (1 serju) u 2 każijiet ta' herpes zoster (it-tnejn mhux serji) kienu rrapportati.

## Pazjenti pedjatriċi b'kolite bl-ulċeri

B'mod globali, ir-reazzjonijiet avversi rrapportati fil-prova dwar kolite bl-ulċeri fit-tfal (C0168T72) u fl-istudji dwar kolite bl-ulċeri fl-adulti (ACT 1 u ACT 2) kienu ġeneralment konsistenti. F'C0168T72, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, faringite, uġiġħ addominali, deni u wġiġħ ta' ras. L-aktar avveniment avvers komuni kien taħrix tal-kolite bl-ulċeri, li l-inċidenza tiegħu kienet oġhla f'pazjenti fuq skeda ta' dożaġġ ta' q12-il ġimgħa vs. kors ta' dożaġġ ta' q8 ġimgħat.

## Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni

B'mod globali, 8 (13.3%) mis-60 pazjent ikkurati kellhom esperjenza ta' reazzjoni għall-infuzjoni waħda jew aktar, b'4 minn 22 (18.2%) fil-grupp ta' kura ta' manteniment ta' q8 ġimgħat u 3 minn 23 (13.0%) fil-grupp ta' kura ta' manteniment ta' q12-il ġimgħa. Ma kinux irrapportati reazzjonijiet għall-infuzjoni serji. Ir-reazzjonijiet għall-infuzjoni kienu kollha ta' intensità hafifa jew moderata.

## Immunogenicità

Antikorpi għal infliximab kienu osservati f'4 (7.7%) pazjenti sa ġimgħa 54.

## Infezzjonijiet

Infezzjonijiet kienu rrapportati f'31 (51.7%) minn 60 pazjent ikkurat f'C0168T72 u 22 (36.7%) kellhom bżonn kura b'sustanza orali jew parenterali kontra l-mikrobi. Il-proporzjon ta' pazjenti b'infezzjonijiet f'C0168T72 kien simili għal dak fl-istudju dwar il-marda ta' Crohn fit-tfal (REACH) iżda oġhla mill-proporzjon fl-istudji dwar kolite bl-ulċeri fl-adulti (ACT 1 u ACT 2). L-inċidenza globali ta' infezzjonijiet f'C0168T72 kienet ta' 13/22 (59%) fil-grupp ta' kura ta' manteniment ta' kull 8 ġimgħat u ta' 14/23 (60.9%) fil-grupp ta' kura ta' manteniment ta' kull 12-il ġimgħa. Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (7/60 [12%]) u faringite (5/60 [8%]) kienu l-aktar infezzjonijiet fis-sistema respiratorja rrapportati b'mod frekwenti. Infezzjonijiet serji kienu rrapportati fi 12% (7/60) mill-pazjenti kollha kkurati.

F'dan l-istudju, kien hemm iktar pazjenti fil-grupp ta' età ta' 12-17-il sena milli fil-grupp ta' età ta' 6-11-il sena (45/60 [75.0%]) vs. 15/60 [25.0%]). Filwaqt li n-numru ta' pazjenti f'kull sottogrupp huwa żgħir wisq biex isiru konklużjonijiet definittivi dwar l-effett tal-età fuq avvenimenti ta' sigurtà, kien hemm proporzjonijiet oġhla ta' pazjenti b'avvenimenti avversi serji u twaqqif minhabba avvenimenti avversi fil-grupp ta' età iżgħar milli fil-grupp ta' età akbar. Filwaqt li l-proporzjon ta' pazjenti b'infezzjonijiet kien ukoll oġhla fil-grupp ta' età iżgħar, għall-infezzjonijiet serji, il-proporzjonijiet kienu simili fiż-żewġ gruppi ta' età. Proporzjonijiet globali ta' avvenimenti avversi u reazzjonijiet għall-infuzjoni kienu simili bejn il-gruppi ta' età ta' 6 sa 11 u 12 sa 17-il sena.

## Esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

Reazzjonijiet avversi serji spontanji ta' wara t-tqegħid fis-suq b'infliximab fil-popolazzjoni pedjatrika kienu jinkludu tumuri malinni inkluzi limfomi taċ-celluli T, anormalijiet temporanji fl-enzimi epatiċi, sindromi li jixbhu l-lupus, u awtoantikorpi pożittivi (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

## **Aktar tagħrif dwar popolazzjonijiet speċjali**

### *Anzjani*

Fi studji kliniċi dwar artrite rewmatojde, l-inċidenza ta' infezzjonijiet serji kienet akbar f'pazjenti ta' 65 sena u akbar ikkurati b'infliximab flimkien ma' methotrexate (11.3%) minn f'dawk taħt il-65 sena (4.6%). F'pazjenti kkurati b'methotrexate waħdu, l-inċidenza ta' infezzjonijiet serji kienet ta' 5.2% f'pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar meta mqabbla ma' 2.7% f'pazjenti taħt il-65 sena (ara sezzjoni 4.4).

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f'Appendiċi V.

## **4.9 Doża eċċessiva**

L-ebda każ ta' doża eċċessiva ma ġie rrapportat. Doži b'waħdiet sa 20 mg/kg ġew mogħtija mingħajr effetti tossiċi.

## **5. PROPRJETAJET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, inibituri tal-fattur tan-nekrozi alfa ( $TNF_{\alpha}$ ), Kodiċi ATC: L04AB02.

### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Infliximab huwa antikorp kimeriku tal-bniedem-ġrieden monoklonali illi jehel b'affinità kbira kemm mal-forma li tinhall kif ukoll ma' dik transmembranika ta'  $TNF_{\alpha}$  iżda mhux ma' limfotossina  $\alpha$  ( $TNF_{\beta}$ ).

### Effetti farmakodinamiċi

Infliximab jinibixxi l-attività funzjonali ta'  $TNF_{\alpha}$  f'varjetà kbira ta' *bioassays in vitro*. Infliximab inibixxa mard fi ġrieden transġeniċi li jizviluppaw poliartrite minhabba espressjoni kostituttiva ta'  $TNF_{\alpha}$  uman, u meta nġhata wara l-bidu tal-marda, halla ġogi mherrija jfjequ. *In vivo*, infliximab malajr jiffirma kumpleksi stabbli ma'  $TNF_{\alpha}$  uman, proċess li jimxi b'mod parallel mat-telf ta' bijoattività ta'  $TNF_{\alpha}$ .

Koncentrazzjonijiet għolja ta'  $TNF_{\alpha}$  instabu fil-ġogi ta' pazjenti b'artrite rewmatojde u juru korrelazzjoni ma' zieda fl-attività tal-marda. F'artrite rewmatojde, kura b'infliximab naqqset l-infiltrazzjoni ta' ċelluli infjammatorji f'partijiet infjammati tal-ġogi, kif ukoll l-espressjoni ta' molekuli li jikkontrollaw l-adeżjoni taċ-ċelluli, kimoattrazzjoni u degradazzjoni tat-tessuti. Wara kura b'infliximab, il-pazjenti wrew tnaqqis fil-livelli ta' interleukin 6 (IL-6) fis-serum u proteina reattiva-Ċ (CRP), u zieda fil-livelli ta' emoglobina f'pazjenti b'artrite rewmatojde b'livelli aktar baxxi ta' emoglobina, meta mqabbel mal-linja bażi. Minbarra dan, ma kien hemm l-ebda tnaqqis sinifikanti fin-numru ta' limfociti fid-demem periferali jew fir-rispons proliferattiv għal stimulazzjoni mitoġenika *in vitro* meta mqabbel maċ-ċelluli ta' pazjenti mhux ikkurati. F'pazjenti bi psorjasi, il-kura b'infliximab irriżultat fi tnaqqis tal-infjammazzjoni u normalizzazzjoni tad-differenzazzjoni tal-keratinoċiti fi plakkek psorjatiċi. F'artrite psorijatika, kura fuq perjodu qasir b'Remicade naqqas in-numru ta' ċelluli T u l-vini tad-demem fis-synovium u ġilda prosjatika.

Evalwazzjoni istoloġika ta' bijopsiji mill-musrana l-kbira, meħudin qabel u 4 ġimġhat wara l-ġhotti ta' infliximab, żvelat tnaqqis sostanzjali fit- $TNF_{\alpha}$  li seta' jiġi osservat. Kura b'infliximab f'pazjenti bil-marda ta' Crohn kien ukoll assoċjat ma' tnaqqis sostanzjali fil-marker infjammatorju tas-serum, CRP, li ġeneralment ikun għoli. L-għadd totali ta' ċelluli bojod periferiċi tad-demem kien affetwat minimament f'pazjenti li nġhataw infliximab, għalkemm bidliet fil-limfociti, monoċiti u newtrofili

wrew ċaqliq lejn firxa normali. Ċelluli mononukleari periferiċi tad-dem (PBMC) meħuda minn pazjenti li ngħataw infliximab ma wrew l-ebda tnaqqis fir-rispons proliferattiv għal stimuli meta mqabbla ma' pazjenti mhux fuq kura, u ma kinux osservati bidliet sostanzjali fil-produzzjoni ta' ċitokini minn PBMC stimolati wara kura b'infliximab. Analizi ta' ċelluli mononukleari tal-lamina propria miksuba permezz ta' bijopsija tal-mukuża tal-musrana wriet li kura b'infliximab ikkawżat tnaqqis fin-numru ta' ċelluli li kienu kapaċi jesprimu TNF $\alpha$  u interferony. Minn studji histologiċi oħra kien hemm evidenza li kura b'infliximab inaqqas l-infiltrazzjoni ta' ċelluli infjammatorji fil-partijiet affettwati tal-musrana u l-preżenza ta' markers kolite f'dawn il-postijiet. Studji endoskopiċi tal-mukuża tal-imsaren wrew evidenza ta' fejqan tal-mukuża f'pazjenti kkurati b'infliximab.

### **Effikaċja klinika u sigurtà**

#### **Artrite rewmatojde fl-adulti**

L-effikaċja ta' infliximab kienet evalwata f'żewġ studji importanti ħafna multiċentriċi, li fihom il-partiċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind: ATTRACT u ASPIRE. Fiz-żewġ studji, l-użu fl-istess hin ta' dozi stabbli ta' folic acid, kortikosteroidi orali ( $\leq 10$  mg/jum) u/jew mediċini antiinfjammatorji mhux steroidi (NSAIDs) gie permess.

Il-punti aħħarin ewlenin kienu t-tnaqqis fis-sinjali u s-sintomi kif imkejla skont il-kriterji tal-American College of Rheumatology (ACR 20 għal ATTRACT, landmark ACR-N għal ASPIRE), il-prevenzjoni ta' ħsara strutturali fil-ġogi, u t-titjib fil-funzjoni fiżika. Tnaqqis fis-sinjali u s-sintomi kien definit bħala titjib ta' mill-inqas 20% (ACR 20) fin-numru ta' ġogi kemm dawk teneri kif ukoll dawk minfuħin, u fi tlieta minn dawn il-5 kriterji: (1) l-evalwazzjoni globali tal-evalwatur, (2) l-evalwazzjoni globali tal-pazjent, (3) kejl tal-funzjonalità/diżabiltà, (4) skala viżwali analoga tal-uġiġh u (5) rata ta' sedimentazzjoni tal-eritrociti jew proteina reattiva-Ċ. ACR-N juża l-istess kriterji bħal ACR 20, ikkalkulat billi jittiehed l-aktar perċentwali baxx ta' titjib fl-għadd ta' ġogi minfuħin, u l-medjan tal-bqija tal-5 komponenti tar-rispons tal-ACR. Ħsara strutturali fil-ġogi (tmermir u tidjiq fl-ispazju tal-ġogi) kemm fl-idejn kif ukoll fis-saqajn tkejjlet permezz tal-bidla mil-linja bażi fil-punteġġ totali ta' modifikat ta' van der Heijde Sharp (0-440). Il-Kwestjonarju Dwar l-Evalwazzjoni tas-Sahħa (HAQ; skala 0-3) intuża biex titkejjel il-medja tal-bidla tal-punteġġi mil-linja bażi mal-hin, fil-funzjoni fiżika.

L-istudju ATTRACT evalwa r-risponsi f'gimġha 30, 54 u 102 fl-istudju kkontrollat bi placebo fuq 428 pazjent b'artrite rewmatojde attiva minkejja l-kura b'methotrexate. Madwar 50% tal-pazjenti kienu f'Klassi III funzjonali. Pazjenti rreċew placebo, 3 mg/kg jew 10 mg/kg infliximab f'gimġhat 0, 2 u 6, u mbagħad kull 4 jew 8 gimġhat minn hemm 'il quddiem. Il-pazjenti kollha kienu fuq dozi stabbli ta' methotrexate (medjan 15 mg/gimġha) għal 6 xhur qabel ma rreġistraw u kellhom jibqgħu fuq dozi stabbli matul l-istudju.

Ir-riżultati tal-gimġha 54 (ACR 20, HAQ u l-punteġġ totali modifikat ta' van der Heijde Sharp) qed jintwerew f'Tabella 3. Livelli oġhla ta' rispons kliniku (ACR 50 u ACR 70) kienu osservati fil-gruppi kollha li ngħataw infliximab fit-30 u l-gimġha 54 mqabbel ma' methotrexate waħdu.

Tnaqqis fir-rata ta' avvanz tal-ħsara strutturali fil-ġogi (tmermir u tidjiq fl-ispazju tal-ġogi) gie osservat mal-gimġha 54 fil-gruppi kollha li ngħataw infliximab (Tabella 3).

l-effetti osservati mal-gimġha 54 nżammu matul il-102 gimġhat. Minhabba f'għadd ta' pazjenti li rtiraw mill-kura, id-daqs tad-differenza fl-effett bejn infliximab u l-grupp li ngħata methotrexate waħdu ma jistax ikun definit.

**Tabella 3**  
**Effetti fuq ACR 20, Ħsara Strutturali fil-Ġogi u Funzjoni Fiżika fl-gimġha 54, ATTRACT**

	Kontroll <sup>a</sup>	infliximab <sup>b</sup>				Kollha infliximab <sup>b</sup>
		3 mg/kg q 8 gimġhat	3 mg/kg q 4 gimġhat	10 mg/kg q 8 gimġhat	10 mg/kg q 4 gimġhat	
Pazjenti b'reazzjoni ACR 20 / Pazjenti evalwati (%) <sup>c</sup>	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)



Punteġġ totali <sup>d</sup> (punteġġ van der Heijde Sharp)						
Bdil mil-linja bażi (Medja ± SD <sup>c</sup> )	7.0 ± 10.3	1.3 ± 6.0	1.6 ± 8.5	0.2 ± 3.6	-0.7 ± 3.8	0.6 ± 5.9
Medjan <sup>c</sup> (Firxa interkwartili)	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)
Pazjenti li ma marrux għall-aġġar/pazjenti evalwati (%) <sup>e</sup>	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
Bdil fl-HAQ mil-linja bażi fuq medda ta' żmien <sup>c</sup> (pazjenti evalwati)	87	86	85	87	81	339
Medja ± SD <sup>c</sup>	0.2 ± 0.3	0.4 ± 0.3	0.5 ± 0.4	0.5 ± 0.5	0.4 ± 0.4	0.4 ± 0.4

<sup>a</sup> kontroll= il-pazjenti kollha kellhom RA attiv minkejja kura b'dożi stabbli ta' methotrexate għal sitt xhur qabel ma ddahhlu fl-istudju u kellhom jibqgħu fuq dożi stabbli matul l-istudju. Użu fl-istess hin ta' kortikosteroidi orali (≤ 10 mg/kuljum) u/jew NSAIDs ġie permess, u ngħataw supplementi ta' folate.

<sup>b</sup> id-dożi kollha ta' infliximab ngħataw flimkien ma' methotrexate u folate b'xi whud fuq kortikosteroidi u/jew NSAIDs.

<sup>c</sup> p < 0.001, għal kull grupp li ngħata infliximab vs. kontroll

<sup>d</sup> valuri akbar juru iktar hsara fil-ġogi.

<sup>e</sup> HAQ =Kwestjonarju Dwar l-Evalwazzjoni tas-Saħħa; valuri ikbar jindikaw inqas diżabilità.

L-istudju ASPIRE evakwat ir-rispons mal-ġimġha 54 f'1,004 pazjenti li qatt ma ngħataw methotrexate (marda tkun ilha ≤ 3 snin, medjan 0.6 sena)b'artrite rewmatojde attiva li tkun feġġet kmieni (l-għadd medjan tal-ġogi minfuħin u teneri ta' 19 u 31 rispettivament). Il-pazjenti kollha rċewew methotrexate (ottimizzati għal 20 mg/kg mat-8 ġimġha) u jew placebo, 3 mg/kg jew 6 mg/kg infliximab f'ġimġhat 0,2, u 6 u kull 8 ġimġhat minn hemm 'il quddiem. Ir-riżultati minn ġimġha 54 qed jidhru f'Tabella 4.

Wara ġimġha 54 ta' kura, iż-żewġ dożi ta' infliximab + methotrexate irriżultaw f'aktar titjib statistikament sinifikanti fis-sinjali u s-sintomi mqabbla ma' methotrexate waħdu kif imkejje mill-proporzjon ta' nies li kisbu rispons ACR 20, 50 u 70.

F'ASPIRE, aktar minn 90% tal-pazjenti kellhom mill-anqas żewġ X-rays li setgħu jkunu evalwati. Tnaqqis fir-rata tal-avvanz fil-hsara strutturali ġie osservat mat-30 u ġimġha 54 fil-gruppi ta' infliximab + methotrexate meta mqabbla ma' methotrexate waħdu.

**Tabella 4**  
**Effetti fuq l-ACRn, Hsara Strutturali fuq il-Ġogi u Funzjoni Fizika f'ġimġha 54, ASPIRE**

	Placebo + MTX	Infliximab + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Flimkien
Individwi li ntgħażlu b'mod każwali	282	359	363	722
Perċentwali fit-titjib tal-ACR				
Medja ± SD <sup>a</sup>	24.8 ± 59.7	37.3 ± 52.8	42.0 ± 47.3	39.6 ± 50.1
Bidla mil-linja bażi fit-total tal-punteġġ van der Heijde modifikat Sharp <sup>b</sup>				
Medja ± SD <sup>a</sup>	3.70 ± 9.61	0.42 ± 5.82	0.51 ± 5.55	0.46 ± 5.68
Medjan	0.43	0.00	0.00	0.00
Titjib mil-linja bażi fl-HAQ li nkiseb bhala medja meħuda maż-żmien minn ġimġha 30 sa ġimġha 54 <sup>c</sup>				
Medja ± SD <sup>d</sup>	0.68 ± 0.63	0.80 ± 0.65	0.88 ± 0.65	0.84 ± 0.65

<sup>a</sup> p < 0.001, għal kull grupp li ngħata kura b'infliximab vs. kontroll.

<sup>b</sup> aktar ma jkunu għoljin il-valuri, aktar tkun il-hsara fil-ġogi.

<sup>c</sup> HAQ = Kwestjonaru fuq l-Evalwazzjoni tas-Saħħa; aktar ma jkunu għoljin il-valuri jindikaw anqas diżabilità.

<sup>d</sup> p = 0.030 u < 0.001 għall-gruppi ta' kura b'3 mg/kg u 6 mg/kg rispettivament vs. placebo + MTX.

Tagħrif li jindika li jkun aħjar li d-doża tiġi miżjuda bil-mod b'artrite rewmatojde jiġu mill-istudju ATTRACT, ASPIRE u START. START kien studju li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, multicentriku, double-blind, bi 3 partijiet tal-istudju, ta' grupp parallel. F'wieħed mill-partijiet tal-istudju (grupp 2, n = 329), pazjenti li ma kellhomx rispons adegwat kellhom id-doża titrati b'inkrementi ta' 1.5 mg/kg minn 3 sa 9 mg/kg. Il-maġġoranza (67%) ta' dawn il-pazjenti ma kellhomx bżonn xi titrazzjoni fid-doża. Mill-pazjenti li kellhom bżonn zieda fid-doża, 80% kisbu rispons kliniku u l-maġġoranza (64%) ta' dawn kellhom bżonn bidla waħda biss ta' 1.5 mg/kg.

#### Marda ta' Crohn fl-adulti

##### *Kura ta' induzzjoni fil-marda ta' Crohn attiva b'mod moderat sa qawwi*

L-effikaċja ta' kura b'doża waħda ta' infliximab kien evalwat f'108 pazjenti bil-marda ta' Crohn attiva (Indiċi ta' Attività tal-marda ta' Crohn (CDAI)  $\geq 220 \leq 400$ ) fi studju li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blinded, ikkontrollat bi placebo u li juri rispons għad-doża. Minn dawn il-108 pazjent, 27 kienu kkurati bid-doża rakkomandata ta' infliximab 5 mg/kg. Il-pazjenti kollha ma kellhomx rispons adegwat għal terapiji konvenzjonali li kienu ngħataw qabel. L-użu fl-istess hin ta' doża stabbli ta' terapiji konvenzjonali, ġie permess u 92% tal-pazjenti komplew jingħataw dawn it-terapiji.

Il-punt aħhari primarju kien il-proporzjon tal-pazjenti li kellhom rispons kliniku, definit bħala tnaqqis fil-CDAI ta'  $\geq 70$  punt mil-linja bażi fl-evalwazzjoni tar-4 ġimgħa u mingħajr zieda fl-użu ta' prodotti mediċinali jew kirurġija għall-marda ta' Crohn. Pazjenti li kellhom rispons fir-4 ġimgħa kienu segwiti sat-12-il ġimgħa. Il-punti aħharin sekondarji kienu jinkludu l-proporzjon ta' pazjenti b'fejqa kliniku fir-4 ġimgħa (CDAI < 150) u rispons kliniku maż-żmien.

Fir-4 ġimgħa, wara l-ghoti ta' doża waħda tal-mediċina studjata, 22/27 (81%) tal-pazjenti kkurati b'infliximab li ngħataw doża ta' 5 mg/kg kellhom rispons kliniku kontra 4/25 (16%) tal-pazjenti li ngħataw placebo (p < 0.001). Fir-raba' ġimgħa wkoll, 13/27 (48%) tal-pazjenti li ngħataw infliximab kellhom fejqa kliniku mill-marda (CDAI < 150) kontra 1/25 (4%) tal-pazjenti li ngħataw placebo. Rispons kien osservat fi żmien ġimgħatejn, bl-akbar rispons f'4 ġimgħat. Meta saret l-aħhar osservazzjoni wara 12-il ġimgħa, 13/27 (48%) tal-pazjenti li ngħataw infliximab kienu għadhom qed juru rispons.

##### *Kura ta' manteniment fil-marda ta' Crohn attiva b'mod moderat sa qawwi fl-adulti*

L-effikaċja ta' infużjonijiet ripetuti ta' infliximab kienu studjati fi studju kliniku li dam sena (ACCENT I). B'kollox 573 pazjenti bil-marda ta' Crohn attiva b'mod moderat sa sever (CDAI  $\geq 220 \leq 400$ ) irċevew infużjoni waħda ta' 5 mg/kg f'ġimgħa 0. 178 mill-580 pazjent irregiſtrat (30.7%) kienu definiti bħala li kellhom marda severa (punteġġ CDAI > 300 u kortikosteroidi fl-istess hin u/jew immunosoppressanti) jikkorrispondu għall-popolazzjoni definita fl-indikazzjoni (ara sezzjoni 4.1). F'ġimgħa 2, il-pazjenti kollha kienu evalwati għar-rispons kliniku u li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali f'wieħed minn tliet gruppi ta' kura: grupp ta' manteniment li ngħata placebo, grupp ta' manteniment li ngħata 5 mg/kg u grupp ta' manteniment li ngħata 10 mg/kg. It-tliet gruppi rċevew infużjonijiet ripetuti f'ġimgħa 2, f'ġimgħa 6, u mbagħad kull 8 ġimgħat.

Mill-573 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali, 335 (58%) kisbu rispons kliniku sa ġimgħa 2. Dawn il-pazjenti kienu kklassifikati bħala persuni li rrispondew sa ġimgħa 2 u kienu inkluzi fl-analiżi primarja (ara Tabella 5). Fost il-pazjenti kklassifikati bħala persuni li ma rrispondewx f'ġimgħa 2, 32% (26/81) fil-grupp ta' manteniment fuq placebo u 42% (68/163) fil-grupp fuq infliximab kisbu rispons kliniku sas-6 ġimgħa. Ma kienx hemm differenza bejn il-gruppi fin-numru ta' dawk li kellhom rispons aktar tard minn hemm 'il quddiem.

Il-ko-punti aħharin ewlenin kienu l-proporzjon ta' pazjenti fit-tnaqqis kliniku (CDAI < 150) f'ġimgħa 30 u ż-żmien sakemm intilef ir-rispons sa ġimgħa 54. It-tnaqqis gradwali fil-kortikosteroidi kien permess wara ġimgħa 6.

**Tabella 5**  
**Effetti fuq ir-rispons u r-rata ta' tnaqqis, dejta minn ACCENT I (persuni li rrispondew sa ġimgha 2)**

	ACCENT I (persuni li rrispondew ta' ġimgha 2) % ta' Pazjenti		
	Manteniment bi Placebo  (n = 110)	Manteniment b'Infliximab 5 mg/kg (n = 113) (Valur p)	Manteniment b'Infliximab 10 mg/kg (n = 112) (Valur p)
Medja taż-żmien sakemm intilef ir-rispons sa ġimgha 54	19-il ġimgha	38 ġimgha (0.002)	> 54 ġimgha (< 0.001)
<b>Ġimgha 30</b>			
Rispons Klinikua <sup>a</sup>	27.3	51.3 (< 0.001)	59.1 (< 0.001)
Tnaqqis Kliniku	20.9	38.9 (0.003)	45.5 (< 0.001)
Tnaqqis Mingħajr Sterojdi	10.7 (6/56)	31.0 (18/58) (0.008)	36.8 (21/57) (0.001)
<b>Ġimgha 54</b>			
Rispons Klinikua <sup>a</sup>	15.5	38.1 (< 0.001)	47.7 (< 0.001)
Tnaqqis Kliniku	13.6	28.3 (0.007)	38.4 (< 0.001)
Tnaqqis Mingħajr Sterojdi	5.7 (3/53)	17.9 (10/56) (0.075)	28.6 (16/56) (0.002)

<sup>a</sup> Tnaqqis fis-CDAI  $\geq 25\%$  u  $\geq 70$  punt.

<sup>b</sup> CDAI < 150 kemm f' ġimgha 30 kif ukoll f' 54 u mhux jirċievu kortikosteroidi fit-3 xhur qabel ġimgha 54 fost il-pazjenti li kienu qed jirċievu kortikosteroidi fil-linja bażi.

Minn ġimgha 14, il-pazjenti li kellhom rispons għall-kura, iżda li imbagħad tilfu l-benefiċċju kliniku tagħhom, thallew jaqilbu għal doża ta' infliximab ta' 5 mg/kg oghla mid-doża li għaliha kienu ntgħażlu b' mod każwali oriġinarjament. Disa' u tmenin fil-mija (50/56) tal-pazjenti li tilfu r-rispons kliniku fuq infliximab 5 mg/kg bhala terapija ta' manteniment wara ġimgha 14 kellhom rispons għal kura b' infliximab 10 mg/kg.

Titjib fil-miżuri tal-kwalità tal-hajja, tnaqqis fil-każijiet li kienu jehtiegu jmorru l-isptar minhabba l-marda u l-użu tal-kortikosteroidi ġew osservati fil-gruppi ta' manteniment b' infliximab meta mqabbel mal-grupp ta' manteniment bi placebo f' ġimgha 30 u 54.

Infliximab b' AZA jew mingħajru kien evalwat fi studju komparatur b' mod attiv, li fih il-partecipanti ntgħażlu b' mod każwali, double-blind (SONIC) ta' 508 pazjenti adulti b' marda ta' Crohn minn moderata sa severa (CDAI  $\geq 220 \leq 450$ ) li qatt ma kienu hađu sustanzi bijoloġiċi u immunosoppressanti u li kellhom il-marda għal tul ta' żmien medjan ta' 2.3 snin. Fil-linja bażi 27.4% tal-pazjenti kienu qed jirċievu kortikosteroidi sistemici, 14.2% tal-pazjenti kienu qed jirċievu budesonide, u 54.3% tal-pazjenti kienu qed jirċievu komposti ta' 5-ASA. Il-pazjenti ntgħażlu b' mod każwali biex jirċievu terapija b' ASA wahdu, terapija b' infliximab wahdu, jew terapija mhallta ta' AZA flimkien ma' infliximab. Infliximab inghata f' doża ta' 5 mg/kg fil-ġimghat 0, 2, 6, u mbagħad kull 8 ġimghat. AZA nġhata f' doża ta' 2.5 mg/kg kuljum.

Il-punt aħhari primarju tal-istudju kien in-nuqqas totali ta' sinjali u sintomi klinici mingħajr kortikosteroidi f' ġimgha 26, definit bhala dawk il-pazjenti b' nuqqas totali ta' sinjali u sintomi klinici (CDAI ta' < 150) li, għal mill-anqas 3 ġimghat, ma kinux hađu kortikosteroidi sistemici mill-halq (prednisone jew ekwivalenti) jew budesonide f' doża ta' > 6 mg/kuljum. Għar-riżultati ara t-Tabella 6. Il-proporzjonijiet ta' pazjenti b' fejqan tal-membrana mukuża f' ġimgha 26 kienu oghla b' mod sinifikanti fil-gruppi tal-kombinazzjoni ta' infliximab flimkien ma' AZA (43.9%, p < 0.001) u ta'

terapija b'infliximab waħdu (30.1%,  $p = 0.023$ ) meta mqabbla mal-grupp ta' terapija b'AZA waħdu (16.5%).

**Tabella 6**  
**Perċentwali ta' pazjenti li kisbu nuqqas totali tas-sinjali u s-sintomi kliniċi mingħajr kortikosteroidi f'ġimgħa 26, SONIC**

	Kura b'AZA waħdu	Kura b'infliximab waħdu	Kura mħallta b'infliximab + AZA
<b>Ġimgħa 26</b>			
Il-pazjenti kollha ntgħażlu b'mod każwali	30.0% (51/170)	44.4% (75/169) ( $p = 0.006$ )*	56.8% (96/169) ( $p < 0.001$ )*

\* Il-valuri P jirrapreżentaw kull grupp ta' kura b'infliximab vs. terapija b'AZA waħdu.

Tendenzi jixxiebbu fil-kisba ta' nuqqas totali ta' sinjali u sintomi kliniċi mingħajr kortikosteroidi kienu osservati f'ġimgħa 50. Barra dan, titjib fil-kwalità tal-ħajja kif imkejje b'IBDQ kien osservat b'infliximab.

*Kura ta' induzzjoni għal marda ta' Crohn fistulizzanti attiva*

L-effikaċja kien ukoll studjat fi studju li ntgħażlu b'mod każwali, double-blinded, ikkontrollat bi placebo f'94 pazjent bil-marda ta' Crohn fistulizzanti li kellhom fistuli li kienu ilhom mill-inqas 3 xhur. Wiehed u tletin minn dawn il-pazjenti kienu kkurati b'infliximab 5 mg/kg. Madwar 93% tal-pazjenti qabel kienu ngħataw antibjotiċi jew terapija immunosoppressiva.

L-użu fl-istess hin ta' dozi stabbli ta' terapiji konvenzjonali kien permess, u 83% mill-pazjenti baqghu jirċievu mill-inqas waħda minn dawn it-terapiji. Il-pazjenti ngħataw tliet dozi jew ta' placebo jew ta' infliximab f'ġimgħat 0, 2 u 6. Il-pazjenti kienu segwiti sas-26 ġimgħa. Il-punt aħhari primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom rispons kliniku, definit bħala tnaqqis ta'  $\geq 50\%$  mil-linja bażi fin-numru ta' fistuli li jnixxu meta jkunu magħfusa bil-mod mill-inqas f'żewġ eżamijiet konsekuttivi (b'4 ġimgħat bejniethom), mingħajr zieda fl-użu tal-prodotti mediċinali jew kirurgija għal marda ta' Crohn.

Tmienja u sittin fil-mija (21/31) tal-pazjenti li ngħataw infliximab b'kors b'doża ta' 5 mg/kg kellhom reazzjoni klinika kontra 26% (8/31) tal-pazjenti li ngħataw placebo ( $p = 0.002$ ). Iż-żmien medjan sakemm beda r-rispons fil-grupp li ngħataw infliximab kien ta' ġimgħatejn. Id-dewmien medju tar-rispons kien ta' 12-il ġimgħa. Barra dan, kien hemm għeluq tal-fistuli kollha f'55% tal-pazjenti li ngħataw infliximab meta mqabbel ma' 13% tal-pazjenti li ngħataw placebo ( $p = 0.001$ ).

*Kura ta' manteniment fil-marda ta' Crohn fistulizzanti attiva*

L-effikaċja ta' infużjonijiet ripetuti ta' infliximab f'pazjenti bil-marda ta' Crohn fistulizzanti kienet studjata fi studju kliniku ta' sena (ACCENT II). B'kollox 306 pazjent ngħataw 3 dozi ta' 5 mg/kg infliximab f'ġimgħat 0, 2 u 6. Fil-linja bażi, 87% tal-pazjenti kellhom fistuli perianali, 14% kellhom fistuli fl-addome, 9% kellhom fistuli rektovaġinali. Il-punteġġ CDAI medjan kien 180. F'ġimgħa 14, 282 pazjent kienu evalwati għar-rispons kliniku u tqassmu b'mod li ntgħażlu b'mod każwali biex jingħataw placebo jew 5 mg/kg infliximab kull 8 ġimgħat sas-46 ġimgħa.

Persuni li rrispondew sa Ġimgħa 14 (195/282) kienu analizzati għall-punt aħhari primarju, li kien iż-żmien minn meta ntgħażlu b'mod każwali sakemm tilfu r-rispons (ara Tabella 7). It-tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi kien permess wara ġimgħa 6.

**Tabella 7**

**Effetti fuq ir-rata ta' rispons, dejta minn ACCENT II (persuni li rrispondew sa ġimgha 14)**

	ACCENT II (Persuni li rrispondew sa ġimgha 14)		
	Manteniment bi Plaċebo (n = 99)	Manteniment b'Infliximab (5 mg/kg) (n = 96)	Valur p
Medja taż-żmien sakemm intilef ir-rispons sa ġimgha 54	14-il ġimgha	> 40 ġimgha	< 0.001
<b>Ġimgha 54</b>			
Rispons Fistula (%) <sup>a</sup>	23.5	46.2	0.001
Rispons fistula komplet (%) <sup>b</sup>	19.4	36.3	0.009

<sup>a</sup> Tnaqqis ta'  $\geq 50\%$  mill-linja bażi fin-numru ta' fistuli li kienu qed inixxu fuq perjodu ta'  $\geq 4$  ġimghat.

<sup>b</sup> Ma kien hemm l-ebda fistula li tnixxi.

Minn ġimgha 22, pazjenti li fil-bidu kellhom rispons għall-kura u mbagħad tilfu r-rispons tagħhom kienu eliġibbli biex jinqalbu għall-kura mill-ġdid attiva kull 8 ġimghat b'doża ta' infliximab 5 mg/kg oghla mid-doża li għaliha ntgħażlu b'mod każwali oriġinarjament. Fost il-pazjenti fil-grupp fuq infliximab 5 mg/kg li qalbu minhabba li tilfu r-rispons għal fistuli wara ġimgha 22, 57% (12/21) kellhom rispons għall-kura mill-ġdid b'infliximab 10 mg/kg kull 8 ġimghat.

Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti bejn plaċebo u infliximab fil-proporzjon ta' pazjenti li l-fistuli tagħhom baqgħu kollha magħluqa sal-ġimgha 54, għal sintomi bħal proktalġja, qradi u infezzjonijiet fis-sistema awrinarja jew fin-numru ta' fistuli ġodda li jiżviluppaw waqt il-kura.

It-terapija ta' manteniment b'infliximab kull 8 ġimghat naqqset b'mod sinifikanti n-numru ta' kazijiet li kienu jehtieġu li jmorru l-isptar jew jiġu operati minhabba l-marda meta mqabbla mal-plaċebo. Minbarra hekk, ġie osservat tnaqqis fl-użu tal-kortikosteroidje u titjib fil-kwalità tal-hajja.

#### Kolite ulċerattiva fl-adulti

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Remicade kienu evalwati f'żewġ studji kliniċi (ACT 1 u ACT 2) li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollati bi plaċebo f'pazjenti adulti b'kolite ulċerattiva attiva b'mod moderat sa sever (Punteġġ Mayo 6 sa 12; Sottopunteġġ tal-endoskopija  $\geq 2$ ) b'rispons inadegwat għat-terapija konvenzjonali [kortikosteroidje orali, aminosalicylates u/jew immunomodulatori (6-MP, AZA)]. Dożi stabbli ta' aminosalicylates orali, kortikosteroidje, u/jew aġenti immunomodulatori mogħtija fl-istess hin kienu permessi. Fiż-żewġ studji, li fihom il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu plaċebo, jew 5 mg/kg Remicade, jew 10 mg/kg Remicade f'ġimgha 0, 2, 6, 14 u 22, u fl-ACT 1 f'ġimghat 30, 38 u 46. It-tnaqqis gradwali ta' kortikosteroidje kien permess wara ġimgha 8.

**Tabella 8**

**Effetti fuq ir-rispons kliniku, tnaqqis kliniku u fejqan tal-mukuża f'ġimghat 8 u 30.**

**Dejta kollettiva minn ACT 1 u 2.**

	Plaċebo	Infliximab		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Flimkien
Individwi li ntgħażlu b'mod każwali	244	242	242	484
<b>Perċentwali ta' individwi b'rispons kliniku u b'rispons kliniku sostnut</b>				
Rispons kliniku f'ġimgha 8 <sup>a</sup>	33.2%	66.9%	65.3%	66.1%
Rispons kliniku f'ġimgha 30 <sup>a</sup>	27.9%	49.6%	55.4%	52.5%
Rispons sostnut (rispons kliniku f'ġimgha 8 kif ukoll f'ġimgha 30) <sup>a</sup>	19.3%	45.0%	49.6%	47.3%
<b>Perċentwali ta' individwi li kellhom tnaqqis kliniku u tnaqqis sostnut</b>				
Rispons kliniku f'ġimgha 8 <sup>a</sup>	10.2%	36.4%	29.8%	33.1%
Rispons kliniku f'ġimgha 30 <sup>a</sup>	13.1%	29.8%	36.4%	33.1%

Rispons sostnut (rispons kliniku f' ġimġha 8 kif ukoll f' ġimġha 30) <sup>a</sup>	5.3%	19.0%	24.4%	21.7%
<b>Perċentwali ta' individwi b'fejġan tal-mukuża</b>				
Fejġan tal-mukuża f' ġimġha 8 <sup>a</sup>	32.4%	61.2%	60.3%	60.7%
Fejġan tal-mukuża f' ġimġha 30 <sup>a</sup>	27.5%	48.3%	52.9%	50.6%

<sup>a</sup> p < 0.001, għal kull grupp ta' infliximab vs. placebo.

L-effikaċja ta' Remicade f' ġimġha 54 kienet evalwata mill-istudju ACT 1. Wara ġimġha 54, 44.9% tal-pazjenti fil-grupp ta' kura b' infliximab kombinat kellhom rispons kliniku meta mqabbla ma' 19.8% fil-grupp ta' placebo (p < 0.001). Tnaqqis kliniku u fejġan tal-mukuża sehhew fi proporzjon akbar ta' pazjenti fil-grupp ta' kura li kienu fuq infliximab kombinat meta mqabbla mal-grupp ta' kura fuq il-placebo f' ġimġha 54 (34.6% vs 16.5%, p < 0.001 u 46.1% vs 18.2%, p < 0.001, rispettivament). Il-proporzjonijiet tal-pazjenti b' rispons sostnut u tnaqqis sostnut f' ġimġha 54 kien akbar fil-grupp ta' kura b' infliximab milli fil-grupp ta' kura bil-placebo (37.9% vs. 14.0%, p < 0.001, u 20.2% vs 6.6%, p < 0.001, rispettivament).

Proporzjon akbar ta' pazjenti fil-grupp ta' kura b' infliximab kombinat setgħu jwaqqfu l-kortikosteroidi fil-waqt li baqgħu bi tnaqqis kliniku meta mqabbla ma' grupp ta' kura bi placebo kemm f' ġimġha 30 (22.3% vs 7.2%, p < 0.001, dejta ACT 1 u ACT 2 mgħaqdin flimkien) u ġimġha 54 (21.0% vs. 8.9%, p = 0.022, dejta ACT 1).

L-analizi tad-dejta miġbura flimkien mill-istudji ACT 1 u ACT 2 u l-estenzjonijiet tagħhom, analizzati mill-linja bażi tul l-ġimġha 54, wriet tnaqqis fin-numru tal-pazjenti li ddaħħlu l-isptar minhabba kazijiet relatati ma' kolite ulċerattiva u operazzjonijiet kirurġiċi bil-kura b' infliximab. In-numru ta' dawk li kellhom imorru l-isptar minhabba kolite ulċerattiva kien aktar baxx b' mod sinifikanti fil-gruppi ta' kura b' 5 u 10 mg/kg infliximab milli fil-grupp tal-placebo (il-medja tan-numru ta' dawk li marru l-isptar għal kull 100 sena ta' individwu: 21 u 19 kontra 40 fil-grupp tal-placebo; p = 0.019 u p = 0.007, rispettivament). In-numru ta' operazzjonijiet kirurġiċi relatati mal-kolite ulċerattiva kien ukoll aktar baxx fil-gruppi ikkurati b' 5 u 10 mg/kg infliximab milli fil-grupp tal-placebo (il-medja tan-numru ta' dawk li kellhom operazzjonijiet kirurġiċi għal kull 100 sena ta' individwu: 22 u 19 kontra 34; p = 0.145 u p = 0.022, rispettivament).

Il-proporzjon tal-individwi li għamlu kolektomija f' kwalunkwe hin tul ġimġha 54 wara l-ewwel infużjoni tal-istudju kienu miġbura u mgħaqdin mill-istudji ACT 1 u ACT 2 u l-estenzjonijiet tagħhom. Kien hemm anqas individwi li għamlu kolektomija fil grupp ta' 5 mg/kg infliximab (28/242 jew 11.6% [N.S.]) u l-grupp ta' 10 mg/kg infliximab (18/242 jew 7.4% [p = 0.011]) milli fil-grupp tal-placebo (36/244; 14.8%).

It-tnaqqis fl-inċidenza tal-kolektomija kienet eżaminata wkoll fi studju ieħor li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b' mod każwali, double-blind (C0168Y06) f' pazjenti fl-isptar (n = 45) b' kolite ulċerattiva moderata sa severa li ma kellhomx rispons għal kortekosteroidi fil-vini u li għalhekk kellhom riskju akbar li jkollhom kolektomija. Kien hemm numru anqas b' mod sinifikanti ta' kolektomiji fit-3 xhur tal-istudju f' pazjenti li rċevew doża waħda ta' 5 mg/kg infliximab meta mqabbla ma' pazjenti li rċevew placebo (29.2% kontra 66.7% rispettivament, p = 0.017).

F' ACT 1 u ACT 2, infliximab tejjeb il-kwalità tal-ħajja, u dan ġie kkonfermat b' titjib statistikament sinifikanti kemm f' kejl speċifiku għall-marda, IBDQ, kif ukoll f' titjib fi stharriġ qasir ġeneriku SF-36 b' 36 mistoqsija.

#### Ankylosing spondylitis fl-adulti

L-effikaċja u s-sigurtà ta' infliximab kienu evalwati f' żewġ studji multicentriċi, double-blind, ikkontrollati bi placebo f' pazjenti b' ankylosing spondylitis attiva (Indiċi tal-Marda Ankylosing Spondylitis ta' Bath [BASDAI] punteġġ ≥ 4 u wġiġħ fis-sinla ≥ 4 fuq skala minn 1-10).

Fl-ewwel studju (P01522), li kellu fażi ta 3 xhur double-blind, 70 pazjent irċevew jew 5 mg/kg infliximab jew placebo f'gimghat 0, 2, 6 (35 pazjent f'kull grupp). F'gimgha 12, pazjenti fuq placebo inqalbu fuq infliximab 5 mg/kg kull 6 gimghat sa gimgha 54. Wara l-ewwel sena tal-istudju, 53 pazjent komplew fuq estensjoni open-label sa gimgha 102.

Fit-tieni studju kliniku (ASSERT), 279 pazjent intgħażlu b'mod każwali sabiex jirċievu jew placebo (Grupp 1, n = 78) jew 5 mg/kg infliximab (Grupp 2, n = 201) f'gimgha 0,2 u 6 u kull 6 gimghat sa gimgha 24. Minn hemm 'il quddiem, l-individwi kollha komplew fuq infliximab kull 6 gimghat sa gimgha 96. Il-partecipanti fi Grupp 1 irċevew 5 mg/kg infliximab. Fi grupp 2, mis-36 gimgha, pazjenti li kellhom BASDAI  $\geq 3$  wara żewġ viżti konsekuttivi, irċevew 7.5 mg/kg infliximab kull 6 gimghat minn hemm 'il quddiem sa gimgha 96.

F'titjib ASSERT, titjib fis-sinjali u s-sintomi ġew osservati sa mit-2 gimgha. Mal-24 gimgha, in-numru ta' persuni li rrispondew għal ASAS 20 kienu 15/78 (19%) fil-grupp tal-placebo, u 123/201 (61) fil-grupp fuq 5 mg/kg infliximab ( $p < 0.001$ ). Kien hemm 95 individwu minn grupp 2 li komplew fuq il-5 mg/kg kull 6 gimghat. F'gimgha 102 kien hemm 80 individwu li kienu għadhom fuq il-kura b'infliximab u fost dawk, 71 (89%) irrispondew għal ASAS 20.

F'P01522, titjib fis-sinjali u s-sintomi ġie osservat ukoll sa mit-2 gimgha. F'gimgha 12, in-numru ta' dawk li kellhom rispons BASDAI 50 kienu 3.35 (9%) fil-grupp tal-placebo, u 20/35 (57%) fil-grupp tal-5 mg/kg ( $p < 0.01$ ). Kien hemm 53 individwu li komplew fuq 5 mg/kg kull 6 gimghat. F'gimgha 102 kien hemm 49 individwu li kienu għadhom fuq il-kura b'infliximab u fost dawk, 30 (61%) kellhom rispons BASDAI 50.

Fiz-żewġ studji, il-funzjoni fiżika u l-kwalità tal-ħajja hekk kif imkejla bil-BASFI u l-punteġġ tal-komponent fiżiku ta' SF-36 tjiebu wkoll b'mod sinifikanti.

#### Artrite psorijatika fl-adulti

L-effikaċja u s-sigurtà kienu evalwati f'żewġ studji multicentriċi, double-blind, ikkontrollati bi placebo f'pazjenti b'artrite psorijatika attiva.

Fl-ewwel studju kliniku (IMPACT), l-effikaċja u s-sigurtà ta' infliximab kienu studjati f'104 pazjenti b'artrite psorijatika li taffettwa ħafna ġogi. Waqt is-16-il gimgha tal-fażi double-blind, il-pazjenti rċevew 5 mg/kg infliximab jew placebo f'gimghat 0, 2, 6, 14 (52 pazjent f'kull grupp). F'gimgha 16, il-pazjenti fuq placebo nqalbu għal infliximab u minn hemm 'il quddiem ingħataw 5 mg/kg infliximab kull 8 gimghat sa gimgha 46. Wara l-ewwel sena tal-istudju, 78 pazjent komplew f'estensjoni open-label sa gimgha 98.

Fit-tieni studju kliniku (IMPACT 2), l-effikaċja u s-sigurtà ta' infliximab kienu studjati f'200 pazjent b'artrite psorijatika attiva ( $\geq 5$  ġogi minfuħin u  $\geq 5$  ġogi teneri). Sitta u erbgħin fil-mija tal-pazjenti komplew fuq dożi stabbli ta' methotrexate ( $\leq 25$  mg/ġimgha). Waqt l-24-ġimgha tal-fażi double-blind, pazjenti rċevew 5 mg/kg infliximab jew placebo f'gimgha 0, 2, 6, 14 u 22 (100 pazjent f'kull grupp). F'gimgha 16, 47 pazjent fuq placebo b' $< 10\%$  titjib mil-linja bażi kemm fl-għadd ta' dawk b'ġogi minfuħin kif ukoll b'dawk teneri inqalbu għall-induzzjoni fuq infliximab (early escape). F'gimgha 24, il-pazjenti kollha kkurati bi placebo qalbu għall-induzzjoni fuq infliximab. Id-dożagġ kompli jingħata lill-pazjenti kollha sa gimgha 46.

Ir-riżultati ewlenin tal-effikaċja għal IMPACT u IMPACT 2 qed jintwerew f'Tabella 9 hawn taħt.

**Tabella 9**  
**Effetti fuq l-ACR u PASI f'IMPACT u IMPACT 2**

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (gimgha 16)	Infliximab (gimgha 16)	Infliximab (gimgha 98)	Placebo (gimgha 24)	Infliximab (gimgha 24)	Infliximab (gimgha 54)
Pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali	52	52	N/Aa	100	100	100

ACR rispons (% ta' pazjenti)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR 20 rispons*	5(10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
ACR 50 rispons*	0(0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41(41%)	33 (33%)
ACR 70 rispons*	0(0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
Rispons PASI (% ta' pazjenti) <sup>b</sup>						
N				87	83	82
Rispons PASI 75**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48.8%)

\* Analizi-ITT fejn l-individwi b'dejta nieqsa kienu kkunsidrati ma' dawk li ma kellhomx rispons.

<sup>a</sup> Dejta ta' Ġimgha 98 għal IMPACT jinkludi placebo kombinat crossover u pazjenti fuq infliximab li dahlh għall-estensjoni open-label.

<sup>b</sup> Bażata fuq pazjenti li kellhom PASI > 2.5 fil-linja bażi għal IMPACT, u pazjenti b'> 3% BSA kellhom ukoll ġilda bi psorjasi fil-linja bażi f'IMPACT 2.

\*\* Rispons PASI 75 għal IMPACT mhux inkluz minhabba N baxx;  $p < 0.001$  għal infliximab vs placebo f'ġimgha 24 għal IMPACT 2.

F'IMPACT u IMPACT 2, rispons kliniċi kienu diġà bdew jidhru mat-2 ġimgha u baqgħu sa ġimgha 98 u ġimgha 54, rispettivament. L-effikaċja ntweriet bi jew mingħajr l-użu fl-istess hin ta' methotrexate. Tnaqqis fil-parametri ta' attività periferali karatteristika ta' artrite psorijatika ( bħan-numru ta' ġogi minfuħin, numru ta' ġogi bl-uġigh/teneri, daktilite u preżenza ta' entesopatija) ġew osservati f'pazjenti kkurati b'infliximab.

Bidliet radjografiċi kienu evalwati f'IMPACT 2. X-rays tal-idejn u s-saqajn ingabru fil-linja bażi, f'ġimgha 24 u 54. Il-kura b'infliximab naqset r-rata tal-avvanz tal-ħsara periferali fil-ġogi meta mqabbla mal-kura bi placebo fil-punt aħhari primarju ta' ġimgha 24 hekk kif imkejla mill-bidla mill-linja bażi fil-punteġġ totali modifikat ta' vdH-S (medja  $\pm$  punteġġ SD kien  $0.82 \pm 2.62$  fil-grupp fuq placebo mqabbel ma'  $-0.70 \pm 2.53$  fil-grupp fuq infliximab;  $p < 0.001$ ). Fil-grupp fuq infliximab, il-medja tal-bidla fil-punteġġ totali modifikat ta' vdH-S baqa' taht 0 sat-timepoint ta' ġimgha 54. Pazjenti li kienu kkurati b'infliximab urew titjib sinifikanti fil-funzjoni fiżika evalwata minn HAQ. Titjib sinifikanti fil-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa intwerew ukoll bil-kejl tal-punteġġi tas-sommarju tal-komponent fiżiku u mentali ta' SF-36 f'IMPACT 2.

#### Psorjasi fl-adulti

L-effikaċja ta' infliximab kienet evalwata f'żewġ studji multiċentriċi, li fihom il-partecipanti ntgħazlu b'mod każwali, double-blind: SPIRIT u EXPRESS. Il-pazjenti fiż-żewġ studji kellhom psorjasi tal-plakka (Erja tas-Superfiċje tal-Ġisem [BSA]  $\geq 10\%$  u punteġġ tal-Indiċi tas-Severità u l-Erja tal-Psorjasi [PASI]  $\geq 12$ ). Il-punt primarju fiż-żewġ studji kien il-perċentwali tal-pazjenti li kisbu  $\geq 75\%$  titjib fil-PASI mil-linja bażi f'ġimgha 10.

SPIRIT evalwa l-effikaċja tat-terapija ta' induzzjoni b'infliximab f'249 pazjent bi psorjasi tal-plakka li qabel kienu rċevew PUVA jew terapija sistemika. Il-pazjenti rċevew 3 jew 5 mg/kg infliximab jew infużjonijiet ta' placebo f'ġimghat 0, 2 u 6. Pazjenti b'punteġġ PGA  $\geq 3$  kienu eliġibbli li jirċievu infużjoni oħra bl-istess kura f'ġimgha 26.

Fi SPIRIT, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu PASI 75 f'ġimgha 10 kien 71.7% fil-grupp fuq 3 mg/kg infliximab, 87.9% fil-grupp fuq 5 mg/kg infliximab, u 5.9% fil-grupp fuq placebo ( $p < 0.001$ ). F'ġimgha 26, għoxrin ġimgha wara l-aħħar doża ta' induzzjoni, 30% tal-pazjenti fil-grupp fuq 5 mg/kg u 13.8% fil-grupp fuq 3 mg/kg urew rispons skont PASI 75. Bejn ġimgha 6 u 26, is-sintomi ta' psorjasi bil-mod reggħu ġew osservati b'ħin medjan biex terġa tirkadi l-marda ta' > 20 ġimgha. Ma deherx effett rebound.

EXPRESS evalwa l-effikaċja tat-terapija ta' induzzjoni b'infliximab u terapija ta' manteniment f'378 pazjent bi psorjasi tal-plakka. Il-pazjenti rċevew 5 mg/kg bħala infużjonijiet ta' infliximab jew placebo f'ġimgha 0, 2 u 6 segwiti b'terapija ta' manteniment kull 8 ġimghat sa ġimgha 22 għal grupp



fuq placebo u sa ġimġha 46 fil-grupp fuq infliximab. F'ġimġha 24, il-grupp fuq placebo nqaleb fuq it-terapija ta' induzzjoni b'infliximab (5 mg/kg) segwit minn terapija ta' manteniment b'infliximab (5 mg/kg). Il-psorjasi fid-dwiefer kienet evalwata permezz tal-Indiċi tas-Severità tal-Psorjasi tad-Dwiefer (NAPSI). Terapija fil-passat b'PUVA, methotrexate, ciclosporin jew acitretin kienet inghatat lil 71.4% tal-pazjenti, għalkemm ma kinux neċessarjament reżistenti għat-terapija. Ir-riżultati ewlenin qed jidhru f' Tabella 10. F'individwi kkurati b'infliximab, risponsi sinifikanti PASI 50 kienu evidenti mal-ewwel żjara (ġimġha 2) u rispons PASI 75 mat-tieni żjara (ġimġha 6). L-effikaċja kienet simili fis-sottogrupp ta' pazjenti li qabel kienu esposti għall-terapiji sistemici fil-passat meta mqabbla mal-popolazzjoni totali li hadet sehem fl-istudju.

**Tabella 10**  
**Sommarju tar-rispons PASI, rispons PGA u perċentwali tal-pazjenti li fiequlhom difrejhom kollha f'ġimġhat 10, 24 u 50. EXPRESS**

	Placebo → Infliximab 5 mg/kg (f' ġimġha 24)	Infliximab 5 mg/kg
<b>Ġimġha 10</b>		
N	77	301
Titjib ta' ≥ 90%	1 (1.3%)	172 (57.1%) <sup>a</sup>
Titjib ta' ≥ 75%	2 (2.6%)	242 (80.4%) <sup>a</sup>
Titjib ta' ≥ 50%	6 (7.8%)	274 (91.0%)
PGA ta' pazjenti bid-dwiefer imfejqa (0) jew minimu (1)	3 (3.9%)	242 (82.9%) <sup>ab</sup>
PGA ta' pazjenti bid-dwiefer imfejqa (0), minimu (1), jew hafif (2)	14 (18.2%)	275 (94.2%) <sup>ab</sup>
<b>Ġimġha 24</b>		
N	77	276
Titjib ta' ≥ 90%	1 (1.3%)	161 (58.3%) <sup>a</sup>
Titjib ta' ≥ 75%	3 (3.9%)	227 (82.2%) <sup>a</sup>
Titjib ta' ≥ 50%	5 (6.5%)	248 (89.9%)
PGA ta' pazjenti bid-dwiefer imfejqa (0) jew minimu (1)	2 (2.6%)	203 (73.6%) <sup>a</sup>
PGA ta' pazjenti bid-dwiefer imfejqa (0), minimu (1), jew hafif (2)	15 (19.5%)	246 (89.1%) <sup>a</sup>
<b>Ġimġha 50</b>		
n	68	281
Titjib ta' ≥ 90%	34 (50.0%)	127 (45.2%)
Titjib ta' ≥ 75%	52 (76.5%)	170 (60.5%)
Titjib ta' ≥ 50%	61 (89.7%)	193 (68.7%)
PGA ta' pazjenti bid-dwiefer imfejqa (0) jew minimu (1)	46 (67.6%)	149 (53.0%)
PGA ta' pazjenti bid-dwiefer imfejqa (0), minimu (1), jew hafif (2)	59 (86.8%)	189 (67.3%)
<b>Dwiefer kollha fiequ<sup>c</sup></b>		
Ġimġha 10	1/65 (1.5%)	16/235 (6.8%)
Ġimġha 24	3/65 (4.6%)	58/223 (26.0%) <sup>a</sup>
Ġimġha 50	27/64 (42.2%)	92/226 (40.7%)

<sup>a</sup> p < 0.001, għal kull grupp ta' kura b'infliximab vs il-kontroll.

<sup>b</sup> n = 292.

<sup>c</sup> Analizi kienet ibbażata fuq individwi psorijatika tad-dwiefer fil-linja bażi (81.8% tal-individwi). Punteġġi medji fil-linja bażi kienu 4.6 u 4.3 fil-grupp fuq infliximab u fuq il-placebo.

Titjib sinifikanti mill-linja bażi ġew osservati fil-DLQI (p < 0.001) u l-punteġġi fiżiċi u mentali tal-komponenti tal-SF 36 (p < 0.001 għall-paragun ta' kull komponent).

## **Popolazzjoni pedjatrika**

### **Marda ta' Crohn fit-tfal (6 sa 17-il sena)**

Fl-istudju REACH, 112-il pazjent (6 sa 17-il sena, età medjana 13.0-il sena) b'marda ta' Crohn attiva minn moderata sa severa (CDAI pedjatriku medjan ta' 40) u rispons inadegwat għal terapiji konvenzjonali kellhom jirċievu 5 mg/kg infliximab fil-ġimghat 0, 2, u 6. Kien meħtieġ li l-pazjenti kollha jkunu fuq doża stabbli ta' 6-MP, AZA jew MTX (35% kienu qed jingħataw ukoll kortikosteroidi fil-linja bażi). Pazjenti li kienu evalwati mill-investigatur bħala li kellhom rispons kliniku f'ġimgha 10 intgħażlu b'mod każwali u rċevew 5 mg/kg infliximab f'ġimghat q8 jew ġimghat q12 bħala kors ta' kura ta' manteniment. Jekk ir-rispons intilef waqt il-kura ta' manteniment, kien permess li jinqalbu fuq doża oġhla (10 mg/kg) u/jew li jkollhom intervall ta' għoti tad-doża iqsar (q8 ġimghat). Tnejn u tletin (32) pazjenti tfal li setgħu jiġu evalwati qalbu minn doża għall-oħra (9 individwi f'ġimgha q8 u 23 individwu fil-gruppi ta' manteniment f'ġimgha q12). Erbgħa u għoxrin minn dawn il-pazjenti (75.0%) reġgħu kisbu rispons kliniku wara li qalbu.

Il-proporzjon ta' individwi li kellhom rispons kliniku f'ġimgha 10 kien 88.4% (99/112). Il-proporzjon ta' individwi li fiequ b'mod kliniku f'ġimgha 10 kien 58.9% (66/112).

F'ġimgha 30, il-proporzjon ta' individwi li fiequ b'mod kliniku kienu oġhla fil-ġimgha q8 (59.6%, 31/52) milli fil-grupp ta' manteniment tal-kura f'ġimgha q12 (35.3%, 18/51;  $p = 0.013$ ). F'ġimgha 54, il-figuri kienu 55.8% (29/52) u 23.5% (12/51) fil-gruppi ta' manteniment tal-ġimghat q8 u q12, rispettivament ( $p < 0.001$ ).

Tagħrif dwar fistuli nkisbu mill-punteġġi PCDAI. Minn 22 individwu li kellhom fistuli fil-linja bażi, 63.6% (14/22), 59.1% (13/22) u 68.2% (15/22) kellhom rispons sħiħ tal-fistula f'ġimgha 10, 30 u 54, rispettivament, fil-gruppi ta' manteniment kombinati tal-ġimghat q8 u ġimghat q12.

Minbarra hekk, titjib statistiku u kliniku b'mod sinifikanti fil-kwalità tal-hajja u t-tul, kif ukoll tnaqqis sinifikanti fl-użu ta' kortikosteroid, kienu osservati kontra l-linja bażi.

### **Kolite ulċerattiva fit-tfal (6 snin sa 17-il sena)**

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' infliximab kienu evalwati fi studju kliniku, b'aktar minn ċentru wiehed, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, open label u bi grupp parallel (C0168T72) f'60 pazjent pedjatriku b'età minn 6 sa 17-il sena (età medjana ta' 14.5 snin) b'kolite bl-ulċeri attiva b'mod moderat sa sever (punteġġ Mayo ta' 6 sa 12; sottopunteġġ endoskopiku ta'  $\geq 2$ ) b'rispons mhux adegwat għal terapiji konvenzjonali. Fil-linja bażi 53% tal-pazjenti kienu qed jirċievu terapija b'immunomodulatur (6-MP, AZA u/jew MTX) u 62% tal-pazjenti kienu qed jirċievu kortikosteroidi. Twaqqif tal-immunomodulatori u tnaqqis bil-mod tal-kortikosteroidi kienu permessi wara ġimgha 0.

Il-pazjenti kollha rċevew skeda ta' induzzjoni ta' 5 mg/kg infliximab f'ġimgha 0, 2, u 6. Pazjenti li ma rrispondewx għal infliximab f'ġimgha 8 ( $n = 15$ ) ma rċevewx aktar prodott mediċinali u rritornaw għall-vista ta' sigurtà. F'ġimgha 8, 45 pazjent intgħażlu b'mod każwali u rċevew 5 mg/kg infliximab f'ġimgha q8 jew f'ġimgha q12 bħala skeda ta' kura ta' manteniment.

Il-proporzjon ta' pazjenti b'rispons kliniku f'ġimgha 8 kien ta' 73.3% (44/60). Rispons kliniku f'ġimgha 8 kien simili bejn daww bi jew mingħajr l-użu ta' immunomodulatur fl-istess hin fil-linja bażi. Tnaqqis kliniku f'ġimgha 8 kien ta' 33.3% (17/51) kif imkejje bil-punteġġ tal-Indiċi tal-Attività ta' Kolite ulċerattiva fit-Tfal (PUCAI).

F'ġimgha 54, il-proporzjon ta' pazjenti fi tnaqqis kliniku kif imkejje bil-punteġġ PUCAI kien ta' 38% (8/21) fil-grupp ta' manteniment ta' q8 ġimghat u ta' 18% (4/22) fil-grupp ta' kura ta' manteniment ta' q12-il ġimgha. Għall-pazjenti li kienu qed jirċievu kortikosteroidi fil-linja bażi, il-proporzjon ta' pazjenti fi tnaqqis u li ma kinux qed jirċievu kortikosteroidi f'ġimgha 54 kien ta' 38.5% (5/13) fil-grupp ta' kura ta' manteniment ta' q8 ġimghat u 0% (0/13) fil-grupp ta' kura ta' manteniment ta' q12-il ġimgha.

F'dan l-istudju, kien hemm aktar pazjenti fil-grupp ta' età ta' 12-17-il sena milli fil-grupp ta' età ta' 6 sa 11-il sena (45/60 vs. 15/60). Filwaqt li n-numri ta' pazjenti f'kull sottogrupp huwa żgħir wisq biex isiru konklużjonijiet definittivi dwar l-effett tal-età, kien hemm numru akbar ta' pazjenti fil-grupp ta' età iżgħar li ziedu d-doża jew waqqfu l-kura minhabba effikaċja mhux adegwata.

### Indikazzjonijiet pedjatriċi oħra

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'Remicade f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-artrite rewmatojde, artrite idjopatika taż-żgħar, artrite psorjatika, ankylosing spondylitis, psorjasi u l-marda ta' Crohn (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Infużjonijiet ġol-vina ta' darba ta' 1, 3, 5, 10 jew 20 mg/kg ta' infliximab irriżultaw f'żidiet proporzjonali għad-dożi tal-konċentrazzjoni massima fis-serum ( $C_{max}$ ) u fl-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni mal-ħin (AUC). Il-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss ( $V_d$  medjan ta' 3.0 sa 4.1 litri) ma kienx jiddependi fuq id-doża mogħtija u wera li infliximab huwa distribwit fil-biċċa l-kbira teiġhu fil-kompartiment vaskulari. Il-farmakokinetika ma dehrinx li kienet tiddependi fuq il-ħin. Il-passaġġi tat-tneħħija ta' infliximab għadhom ma ġewx individwati. Ma kienx osservat infliximab mhux mibdul fl-awrina. Ma dehrux differenzi kbar relatati mal-età jew mal-piż fit-tneħħija jew fil-volum ta' distribuzzjoni f'pazjenti b'sintomi ta' artrite rewmatojde. Il-farmakokinetika ta' infliximab f'pazjenti anzjani ma ġietx studjata. Ma sarux studji f'pazjenti b'mard tal-fwied jew tal-kliewi.

F'dożi waħidhom ta' 3, 5, jew 10 mg/kg, il-valuri  $C_{max}$  medjani kienu 77, 118 u 277 mikrogrammi/ml rispettivament. Il-half-life terminali medjan ta' infliximab b'dawn id-dożi jvarja bejn 8 u 9.5 ijiem. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, infliximab seta' jitkejjel fis-serum għal mill-anqas 8 ġimgħat wara d-doża waħda rakkomandata għal marda ta' Crohn ta' 5 mg/kg u d-doża ta' manteniment ta' 3 mg/kg kull 8 ġimgħat għal sintomi ta' artrite rewmatojde.

L-ġhoti ripetut ta' infliximab (5 mg/kg f'ġimgħat 0, 2 u 6 għall-marda ta' Crohn fistulizzanti, 3 jew 10 mg/kg kull 4 jew 8 ġimgħat għal artrite rewmatojde) irriżultat f'akkumulazzjoni żgħira ta' infliximab fis-serum wara t-tieni doża. L-ebda akkumulazzjoni oħra li kienet klinikament rilevanti ma ġiet osservata. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti bil-marda ta' Crohn fistulizzanti, infliximab instab fis-serum għal 12-il ġimgħa (b'medda ta' 4-28 ġimgħa) wara li nġhata l-kors.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni bbażata fuq dejta miksuba minn pazjenti b'kolite ulċerattiva (N = 60), marda ta' Crohn (N = 112), artrite rewmatojde ġuvenili (N = 117) u l-marda ta' Kawasaki (N = 16) b'medda totali ta' età minn xahrejn sa 17-il sena, indikat espożizzjoni għal infliximab li kienet tiddependi fuq il-piż tal-ġisem b'mod mhux lineari. Wara ġhoti ta' 5 mg/kg ta' Remicade kull 8 ġimgħat, il-medjan imbassar tal-esponiment fi stat fiss ta' infliximab (żona taħt il-kurva konċentrazzjoni-ħin fi stat fiss,  $AUC_{ss}$ ) f'pazjenti pedjatriċi li kellhom minn 6 snin sa 17-il sena kien madwar 20% iktar baxx mill-medjan imbassar tal-espożizzjoni tal-mediċina fi stat fiss f'persuni adulti. Il-medjan tal- $AUC_{ss}$  f'pazjenti pedjatriċi li kellhom minn sentejn sa inqas minn 6 snin kien imbassar li jkun ta' madwar 40% iktar baxx minn dak f'persuni adulti, għalkemm in-numru ta' pazjenti li jissostanzjaw din l-istima hu limitat.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Infliximab ma jagħmilx *cross reaction* ma'  $TNF_{\alpha}$  minn speċi oħra barra mill-bniedem u x-ximpanzì. Għalhekk, dejta preklinika konvenzjonali dwar s-sigurtà ta' infliximab hija limitata. Fi studju dwar tossiċità fl-iżvilupp li sar fi ġrieden billi ntuża antikorp analogu li jinibixxi l-attività funzjonali ta'  $TNF_{\alpha}$  tal-ġrieden b'mod selettiv, ma kien hemm l-ebda indikazzjoni ta' tossiċità, embrijutossiċità jew teratoġeniċità fl-omm. Fi studju dwar il-fertilità u l-funzjoni riproduttiva ġenerali, in-numru ta' ġrieden tqal naqas wara l-ġhoti tal-istess antikorp analogu. Mhux magħruf jekk din is-sejba kienetx minħabba effetti fuq il-ġrieden irġiel u/jew in-nisa. Fi studju li dam 6 xhur dwar tossiċità b'dożi ripetuti li sar fil-ġrieden, fejn intuża l-istess antikorp analogu kontra  $TNF_{\alpha}$  tal-ġrieden, depożiti kristallini kienu osservati fuq il-kapsula tal-lenti ta' whud mil-ġrieden irġiel ikkurati. Ma saru l-ebda studji speċifiċi fl-għajnejn tal-pazjenti biex tiġi mistħarrġa r-rilevanza ta' din is-sejba għal-bnedmin. Ma sarux studji fit-tul biex issir evalwazzjoni dwar il-potenzjal karċinogeniku ta' infliximab. Studji fi ġrieden b'nuqqas ta'  $TNF_{\alpha}$  ma wrew l-ebda żieda ta' tumuri meta ġew stimolati b'sustanzi li huma magħrufin li jikkawżaw tumuri u/jew promoturi.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Sucrose  
Polysorbate 80  
Monobasic sodium phosphate  
Dibasic sodium phosphate.

### **6.2 Inkompatibilitajiet**

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Qabel ir-rikostituzzjoni:

3 snin f'temperatura ta' 2°C–8°C.

Remicade jista' jinħażen f'temperaturi sa massimu ta' 25°C għal perjodu wiehed sa 6 xhur, iżda li ma jaqbiżx id-data ta' skadenza oriġinali. Id-data ta' skadenza l-ġdida għandha tinkiteb fuq il-kartuna. Ladarba jitnehħa minn hażna fil-frigġ, Remicade m'għandux jitpoġġa lura f'hażna fil-frigġ.

Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni:

L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni ddilwita intweriet sa 28 jum f'temperatura bejn 2°C u 8°C u għal 24 siegħa addizzjonali f'temperatura ta' 25°C wara li titnehħa mill-frigġ. Mil-lat mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tingħata kemm jista' jkun malajr, iż-żmien tal-hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' min qed jużah u normalment ma jkunux iktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C, ħlief jekk ir-rikostituzzjoni/d-dilwizzjoni ma jkunux saru f'kundizzjonijiet asettiċi kkontrollati u validati.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

Aħżen fi frigġ (2°C–8°C).

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna sa 25°C qabel ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

### **6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Ħġieġ tat-tip 1 b'tappijiet tal-lasktu u piegi ta' aluminium protetti b'għotjien tal-plastik.

Remicade jiġi f'pakketti ta' 1, 2, 3, 4 jew 5 kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

1. Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' Remicade. Kull kunjett ta' Remicade fih 100 mg ta' infliximab. Ikkalkula l-volum kollu tas-soluzzjoni Remicade rikostitwit illi huwa meħtieġ.
2. Taht kundizzjonijiet asettiċi, irrikostiwxxi kull kunjett ta' Remicade b'10 ml ilma għall-injezzjonijiet, billi tuża siringa mgħammra b'labra 21-gauge (0.8 mm) jew iżgħar. Nehħi t-tapp li jinqala' b'daqqa ta' saba' mill-kunjett u imsaħ il-wiċċ b'tajjara b'70% alkoħol. Daħhal il-labra

tas-siringa fil-kunjett min-nofs tat-tapp tal-lasktu u mmira l-ilma għall-injezzjonijiet lejn il-ġenb tal-ħġieġ tal-kunjett. Hallat is-soluzzjoni bil-mod billi ddawwar il-kunjett biex jinhall it-trab lajofilizzat. Evita li thawwad fit-tul jew bis-saħħa. IĊĊAQILQUX BIS-SAĤĤA. Ġieli tifforma ragħwa fis-soluzzjoni meta tiġi rikostitwita. Halli s-soluzzjoni rikostitwita toqgħod għal 5 minuti. Iċċekkja li s-soluzzjoni tkun bejn bla kulur għal isfar ċar u opalexxenti. Is-soluzzjoni tista' tifforma ftit frak translucidu, peress li infliximab huwa proteina. Tużahx jekk ikun hemm xi frak mhux ċar, telf tal-kulur jew xi frak ieħor preżenti.

3. Iddilwixxi l-volum totali tad-doża tas-soluzzjoni rikostitwita Remicade għal 250 ml b'soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%). Tiddilwix is-soluzzjoni rikostitwita ta' Remicade bi kwalunkwe dilwent ieħor. Id-dilwizzjoni tista' ssir billi jingibed volum tas-soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) mil-flixxkun tal-ħġieġ jew borża tal-infużjoni ta' 250 ml li jkun daqs il-volum ta' Remicade rikostitwit. Żid bil-mod il-volum totali tas-soluzzjoni ta' Remicade rikostitwita mal-flixxkun jew borża tal-infużjoni ta' 250 ml. Hallat bil-mod. Għal volumi akbar minn 250 ml, uża borża tal-infużjoni akbar (eż. 500 ml, 1 000 ml) jew uża boroż tal-infużjoni ta' 250 ml multipli biex tkun ċert li l-koncentrazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni ma tkunx aktar minn 4 mg/ml. Jekk wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tinħażen fil-frigġ, is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tithalla tekwilibra f'temperatura tal-kamra sa 25°C għal 3 sigħat qabel Pass 4 (infużjoni). Hażna għal aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C-8°C tapplika biss għal Remicade ippreparat fil-borża tal-infużjoni.
4. Aġhti s-soluzzjoni tal-infużjoni fuq perjodu ta' mhux inqas mill-ħin ta' infużjoni rakkomandat (ara sezzjoni 4.2). Uża biss sett tal-infużjoni li jkollu filtru fil-pajp, sterili, li ma jikkawżax iddeni, u li jehel miegħu livell baxx ta' proteini (daqs tal-pori 1.2 mikrometru jew inqas). Peress li m'hemm l-ebda preservattiv, huwa rakkomandat li s-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tibda tingħata kemm jista' jkun malajr u fi żmien tliet sigħat minn meta tkun rikostitwita u dilwita. Jekk ma tintużax immedjatament, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu jkunu r-responsabbiltà ta' min qed jużah u normalment ma jkunux iktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C, hliief jekk ir-rikostituzzjoni/d-dilwizzjoni jkunu saru f'kundizzjonijiet asettiċi kkontrollati u validati, (ara sezzjoni 6.3 fuq). Tahżinx xi parti mis-soluzzjoni biex tużaha darb'ohra.
5. Ma sarux studji fiżiċi bijokimiċi dwar il-kompatibilità biex ikun evalwat l-użu ta' Remicade ma' aġenti ohra meta jingħataw flimkien. L-infużjoni ta' Remicade m'għandiex issir flimkien ma' aġenti ohra fl-istess linja intravenuża
6. Ifli Remicade għal frak jew telf tal-kulur qabel ma jingħataw. Tużahx jekk jidher xi frak mhux ċar, telf tal-kulur jew frak ieħor.
7. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. ID-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
L-Olanda

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

EU/1/99/116/004  
EU/1/99/116/005

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 13 Awwissu 1999.  
Data tal-aktar tiġdid ricenti: 2 Lulju 2009.

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA(I) U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU.**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

**A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOĠIKA(ĊI) ATTIVA(I) U  
MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza(i) bijoloġika(ċi) attiva(i)

Janssen Biologics B.V., Einsteinweg 101 Leiden 2333 CB L-Olanda

Janssen Biotech Inc. 200 Great Valley Parkway Malvern, Pennsylvania 19355-1307 L-Istati Uniti tal-Amerika

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott.

Janssen Biologics B.V., Einsteinweg 101, 2333 CB Leiden, L-Olanda

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-  
UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I : Sommarju tal- Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-  
TQEGĦID FIS-SUQ**

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U  
EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta l-pjan tal-immaniġġar tar-riskju jiġi modifikat speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Il-programm edukattiv jikkonsisti f'kartuna biex tfakkar lill-pazjent li għandha tinzamm mill-pazjent. L-iskop ta' din il-kartuna huwa kemm biex tfakkar biex jitniżżlu d-dati u r-riżultati ta' testijiet speċifiċi kif ukoll biex għal pazjent jithaffef il-qsim ta' informazzjoni speċjali ma' professjonist(i) fil-qasam tal-kura tas-saħħa (HCPs, healthcare professional(s)) li jkun qed jittrattaw lill-pazjent dwar it-trattament li jkun għaddej bil-prodott.



**Il-kartuna biex tfakkar lill-pazjent** għandu jkun fiha l-messaġġi importanti li ġejjin:

- Nota biex tfakkar lill-pazjenti biex juru l-kartuna biex tfakkar lill-pazjent lill-HCPs kollha li jkunu qed jittratawhom, inklużi f'kondizzjonijiet ta' emerġenza, u messaġġ għall-HCPs li l-pazjent qed juża Remicade
- Stqarrija li għandhom jitniżżlu l-isem tal-prodott mogħti mill-kumpanija u n-numru tal-lott
- Proviżjoni biex jiġu mnizzla t-tip, id-data u r-rizultat tal-iscreenings tat-TB
- Li t-trattament b'Remicade jista' jżid ir-riskji ta' infezzjonijiet serji/sepsi, infezzjonijiet opprotunistiċi, tuberkulozi, riattivazzjoni tal-epatite B, u ifiġġ BCG fi trabi b'esponiment għal infliximab *in utero* jew mit-treddiġh, u meta għandek tfittex għajnuna mingħand HCP
- Id-dettalji biex tikkuntattja lill-persuna li ordnat il-medicina

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Remicade 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
influximab

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 100 mg ta' influximab  
Wara r-rikostituzzjoni, ml wieħed fih 10 mg ta' influximab.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Eċċipjenti: sucrose, polysorbate 80, monobasic sodium phosphate u dibasic sodium phosphate

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

1 kunjett 1 ta' 100 mg

2 kunjetti ta' 100 mg

3 kunjetti ta' 100 mg

4 kunjetti ta' 100 mg

5 kunjetti ta' 100 mg

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu għal gol-vina.  
Irrikostitwixxi u ddilwixxi qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

JIS, jekk mhux fil-frigġ \_\_\_\_\_

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi friġġ.

Jista' jinħażen f'temperatura tal-kamra (sa 25°C) għal perjodu wiehed sa' 6 xhur, iżda li ma jaqbiżx id-data ta' skadenza originali.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
L-Olanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ**

EU/1/99/116/001 1 kunjett 1 ta' 100 mg  
EU/1/99/116/002 2 kunjetti ta' 100 mg  
EU/1/99/116/003 3 kunjetti ta' 100 mg  
EU/1/99/116/004 4 kunjetti ta' 100 mg  
EU/1/99/116/005 5 kunjetti ta' 100 mg

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGħATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

Għamel is-soluzzjoni rikostitwita aktar dilwita permezz ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride soluzzjoni għall-infużjoni.  
Biex jintuża darba biss.

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Remicade 100 mg trab għal konċentrat  
infliximab  
IV

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

Għal użu ġol-vina wara li jkun rikostitwit u dilwit

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

100 mg

**6. OHRAJN**

## Remicade

infiximab

### Kartuna biex Tfakkar lill-Pazjent

Isem il-pazjent:

Isem it-tabib:

Numru tat-telefon tat-tabib:

Din il-kartuna biex tfakkar lill-pazjent fiha tagħrif importanti dwar sigurtà li inti għandek tkun taf qabel ma tingħata u waqt il-kura b'Remicade

Jekk jogħġbok aqra sew il-‘Fuljett ta’ Tagħrif ta’ Remicade qabel ma tibda tuża din il-medicina.

Data ta’ meta bdiet it-terapija b'Remicade:

Għoti ta’ medicini kurrenti:

Huwa importanti li inti u t-tabib tiegħek tirreġistraw l-isem kummerċjali u n-numru tal-lott tal-medicina tiegħek.

Saqsi lit-tabib tiegħek sabiex inizzel it-tip u d-data tal-aħħar *screening(s)* għat-tuberkulosi (TB) hawn taħt:

Test	Test
Data	Data
Riżultat	Riżultat:

Jekk jogħġbok kun ċert li jkollok ukoll lista tal-medicini l-oħra kollha li qed tuża miegħek waqt kull żjara għand professjonist fil-kura tas-saħħa.

Lista ta’ allergiji:

Lista ta’ medicini oħra:

## Infezzjonijiet

### Qabel kura b'Remicade:

- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek infezzjoni anki jekk hi waħda żgħira hafna
- Huwa importanti hafna li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qatx kellek TB, jew jekk kellek kuntatt mill-qrib ma’ xi hadd li kellu t-TB. It-tabib tiegħek ser jeżaminak biex jara għandekx TB. Saqsi lit-tabib tiegħek biex inizzel it-tip u d-data tal-aħħar *screening(s)* li kellek għat-TB fuq il-kartuna
- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek epatite B jew jekk taf jew tissuspetta li inti qed iġġorr il-virus tal-epatite B.

### Waqt il-kura b'Remicade

- Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk għandek sinjali ta’ infezzjoni. Sinjali jinkludu deni, tħossok għajjien, sogħla (persistenti), qtugħ ta’ nifs, telf tal-piż, issir għarqan bil-lejl, dijarea, griehi, problemi fis-snien, hruq meta tgħaddi l-awrina, jew sinjali “bħal tal-influenza”.

### Tqala, Treddigh u Tilqim

- Fil-każ li rċevejt Remicade waqt li kont tqila jew jekk qed tredda’, huwa importanti li tgħarraf lit-tabib tat-tarbija tiegħek dwar dan qabel it-tarbija tiegħek tirċievi xi tilqima. It-tarbija tiegħek m’għandhiex tirċievi ‘tilqim haj’, bħal BCG (użat biex jipprevjeni t-tuberkulosi) fi żmien 12-il xahar wara t-twelid jew waqt li inti qed tredda’, hliet jekk it-tabib tat-tarbija tiegħek jirrakkomandalek mod ieħor.

Żomm din il-kartuna miegħek għal 4 xhur wara l-aħħar doża tiegħek ta’ Remicade, jew f’każ ta’ tqala għal 12-il xahar wara t-twelid tat-tarbija tiegħek. Effetti sekondarji jistgħu jsehħu żmien twil wara li tkun hadd l-aħħar doża tiegħek.



## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-utent

### Remicade 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni infliximab

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- It-tabib tiegħek se jtik ukoll kartuna biex tfakkar lill-pazjent li fiha tagħrif dwar sigurtà importanti li tehtieg tkun taf qabel ma tingħata Remicade u waqt l-kura b'Remicade,
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Remicade u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel tuża Remicade
3. Kif se jingħata Remicade
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Remicade
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhum Remicade u għalxiex jintuża

Remicade fih is-sustanza attiva infliximab. Infliximab huwa antikorp monoklonali - tip ta' proteina li tehel ma' mira speċifika fil-ġisem imsejha TNF (fattur tan-nekrosi tat-tumur - *tumour necrosis factor*) alfa.

Remicade jagħmel parti minn grupp ta' medicini magħrufa bħala 'imblokkaturi TNF'. Jintuża fl-adulti għal mard infjammatorju li ġejjin:

- Artrite rewmatojde,
- Artrite psorijatika
- *Ankylosing spondylitis* (marda ta' Bechterew)
- Psorjasi.

Remicade jintuża wkoll fl-adulti u tfal minn 6 snin 'l fuq għal:

- Marda ta' Crohn
- Kolite ulċerattiva.

Remicade jaħdem billi jehel b'mod selettiv ma' TNF alpha u jimblokka l-azzjoni tiegħu. TNF alpha huwa nvolut fil-proċessi infjammatorji tal-ġisem għalhekk meta jkun inblukkat tista' tonqos l-infjammazzjoni f'ġismek.

#### Artrite rewmatojde

L-artrite rewmatojde hija marda infjammatorja tal-ġogi. Jekk inti għandek l-artrite rewmatojde attiva, l-ewwel se tingħata medicini oħra. Jekk dawn il-medicini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, ser tingħata Remicade flimkien ma' medicina oħra magħrufa bħala methotrexate biex:

- Jonqsu s-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek
- Titrażżan il-ħsara fil-ġogi tiegħek
- Titjeb il-funzjoni fiżika tiegħek.

### **Artrite psorijatika**

L-artrite psorijatika hija marda infjammatorja tal-ġogi, li normalment magħha jkun hemm ukoll prorajizi. Jekk għandek artrite bi psorjasi attiva l-ewwel se tinghata mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, se tinghata Remicade biex:

- tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek
- il-ħsara fil-ġogi tiegħek iddum aktar biex tavvanza
- titjeb il-funzjoni fiżika tiegħek.

### **Ankylosing spondylitis (Marda ta' Bechterew)**

*Ankylosing spondylitis* hija marda infjammatorja tax-xewka tad-dahar. Jekk inti għandek *ankylosing spondylitis*, l-ewwel se tinghata mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti se tinghata Remicade biex:

- jonqsu s-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek
- titjeb il-funzjoni fiżika tiegħek.

### **Psorjasi**

Psorjasi hija marda infjammatorja tal-ġilda. Jekk għandek plakka ta' psorjasi minn moderata sa severa, l-ewwel se tinghata mediċini jew kuri oħra, bħal fototerapija. Jekk dawn il-mediċini jew trattamenti ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, se tinghata Remicade biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek.

### **Kolite ulċerattiva**

Kolite ulċerattiva hija marda infjammatorja tal-musrana. Jekk għandek kolite ulċerattiva, l-ewwel se tinghata mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, se tinghata Remicade biex tittrata l-marda tiegħek.

### **Il-marda ta' Crohn**

Il-marda ta' Crohn hija marda infjammatorja tal-imsaren. Jekk inti għandek il-marda ta' Crohn l-ewwel se tinghata mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, ser tinghata Remicade biex:

- Tikkura marda ta' Crohn attiva
- Tnaqqas in-numru ta' fetħiet (fistuli) mhux normali bejn l-imsaren tiegħek u l-ġilda tiegħek li ma kinux ikkontrollati b'mediċini oħra jew b'kirurgija.

## **2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Remicade**

### **M'għandekx tinghata Remicade jekk:**

- Int allergiku għal infliximab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- Int allergiku għall-proteini li jiġu mill-ġrieden.
- Int għandek it-tuberkulożi (TB) jew xi infezzjoni serja oħra bħall-pnewmonja jew sepsi.
- Int għandek insuffiċjenza tal-qalb li tkun moderata jew severa.

Tużax Remicade jekk kwalunkwe minn dawn ta' hawn fuq jgħodd għalik. Jekk mintix ċert, tkellem dwarha mat-tabib tiegħek qabel tinghata Remicade.

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib tiegħek qabel jew waqt it-treatment b'Remicade jekk:

#### Kellek kura b'Remicade qabel

- Ghid lit-tabib tiegħek jekk kellek kura b'Remicade fil-passat u issa ser terġa tibda il-kura b'Remicade mill-ġdid

Jekk kont waqqaft il-kura tiegħek b'Remicade għal aktar minn 16-il ġimgħa, hemm riskju akbar ta' reazzjonijiet allergiċi meta terġa tibda l-kura.

### Infezzjonijiet

- Ghid lit-tabib tieghek qabel ma tinghata Remicade jekk ghandek infezzjoni anki jekk hi wahda zghira hafna.
- Ghid lit-tabib tieghek qabel ma tinghata Remicade jekk qatt kont tgħix jew ivvjagġajt f' post fejn infezzjonijiet imsejjha histoplazmozi, kokkidjomajkozi, jew blastomajkozi jkunu komuni. Dawn l-infezzjonijiet huma ikkawzati minn ċerti tipi ta' fungi li jaffettwaw il-pulmun u partijiet ohra ta' ġismek.
- Jistgħu jaqbdok infezzjonijiet aktar malajr meta tkun qed tinghata kura b'Remicade. Jekk ghandek 65 sena jew akbar, ghandek riskju akbar.
- Dawn l-infezzjonijiet jistgħu jkunu serji u jinkludu tuberkulozi, infezzjonijiet ikkawzati minn viruses, fungi, batterji, jew organiżmi ohra fl-ambjent u sepsi li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja.

Ghid lit-tabib tieghek immedjatament jekk ikollok sinjali ta' infezzjoni waqt il-kura b'Remicade. Sinjali jinkludu deni, sogħla, sinjali bħal tal-influenza, thossok ma tiflaħx, hmura jew hruq fil-ġilda, griehi jew problemi fi snienek. It-tabib tieghek jista' jirrikkmandalek li twaqqaf Remicade temporanjament.

### Tuberkulozi (TB)

- Huwa importanti hafna li tgħid lit-tabib tieghek jekk qatt kellek it-TB jew kont f'kuntatt mill-qrib ma xi hadd li qatt kellu jew għandu TB.
- It-tabib tieghek ser jittestjak biex jara jekk ghandek TB. Każijiet ta' TB kienu rrapportati f' pazjenti li ngħataw kura b'Remicade, anke f' pazjenti li diġà kienu kkurati b' medicini għat-TB. It-tabib tieghek ser inizzel dawn it-testijiet fuq il-kartuna biex tfakkar il-pazjent tieghek.
- Jekk it-tabib tieghek iħoss li ghandek riskju li jkollok TB, tista' tinghata kura b' medicini kontra t-TB qabel tinghata Remicade.

Ghid lit-tabib tieghek immedjatament jekk jiġuk sintomi ta' TB waqt il-kura b'Remicade. Sinjali jinkludu sogħla persistenti, telf tal-piż, thossok għajjen, deni, issir għarqan/a bil-lejl.

### Virus tal-Epatite B

- Ghid lit-tabib tieghek qabel tinghata Remicade jekk inti ġgorr il-virus tal-epatite B jew jew qatt kellek dan.
- Avża lit-tabib tieghek jekk taħseb li jista' jkun li ghandek riskju li tinfetta ruhek bl-epatite B.
- It-tabib tieghek għandu jeżaminak għall-virus tal-epatite B.
- Kura b' imblokkaturi ta' TNF bħal Remicade tista' tikkawża attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-epatite B f' pazjenti li jgorr dan il-virus li tista' tkun ta' theddida għall-ħajja f' xi każijiet.

### Problemi tal-qalb

- Ghid lit-tabib tieghek jekk ghandek kwalunkwe problema fil-qalb, bħal insufficjenza hafifa tal-qalb.
- It-tabib tieghek ikun irid josserva mill-qrib il-qalb tieghek.

Ghid lit-tabib tieghek immedjatament jekk tiżviluppa sintomi godda jew is-sintomi ta' insufficjenza tal-qalb imorrulek għall-aġar waqt il-kura b'Remicade. Sinjali jinkludu qtugħ ta' nifs jew nefha f' saqajk.

### Kanċer u limfoma

- Ghid lit-tabib tieghek qabel tinghata Remicade jekk ghandek jew qatt kellek limfoma (tip ta' kanċer tad-demem) jew xi kanċer iehor.
- Pazjenti b' artrite rewmatojde severa, li kellhom il-marda għal żmien twil, jista' jkollhom riskju akbar li jiżviluppaw limfoma.
- Tfal u adulti li qed jieħdu Remicade jista' ikollhom riskju akbar li jaqbadhom limfoma jew xi tip ta' kanċer iehor.
- Xi pazjenti li rċevew imblokkaturi ta' TNF, inkluż Remicade żviluppaw tip ta' kanċer rari li jissejjaħ limfoma taċ-ċellula-T epatosplenika. Minn dawn il-pazjenti, l-biċċa l-kbira

kienu subien adolexxenti jew irġiel żgħażaġh u l-biċċa l-kbira tagħhom kellhom il-marda ta' Crohn jew kolite ulċerattiva. Dan it-tip ta' kanċer is-soltu wassal għall-mewt. Kważi l-pazjenti kollha kienu wkoll irċevew mediċini li fihom azathioprine jew 6-mercaptopurine flimkien mal-imblokkaturi ta' TNF.

- Xi pazjenti kkurati b'infliximab żviluppaw ċertu tipi ta' kanċer tal-ġilda. Jekk ikun hemm xi tibdil fil-ġilda tiegħek jew tikber xi massa fuq il-ġilda waqt jew wara l-kura, għid lit-tabib tiegħek.
- Xi nisa li kienu qed jiġu ttrattati għall-artrite rewmatika b'Remicade żviluppaw kanċer tal-ghonq tal-utru. Għal nisa li qed jieħdu Remicade inklużi dawk b'età ta' aktar minn 60 sena, it-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda ttestjar b'mod regolari għall-kanċer tal-ghonq tal-utru.

#### Mard tal-pulmun jew hafna tipjip

- Għid lit-tabib tiegħek qabel tingħata Remicade jekk għandek marda tal-pulmun imsejja Marda Kronika Ostruttiva tal-Pulmun (COPD) jew jekk tpejjep hafna.
- Pazjenti b'COPD jew li jpejjpu hafna jista' jkollhom riskju akbar għal kanċer bil-kura b'Remicade.

#### Mard tas-sistema nervuża

- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew qatt kellek xi problema li taffettwa s-sistema nervuża tiegħek qabel tingħata Remicade. Dan jinkludi sklerozi multipla, sindrome Guillain-Barre, jekk ituk aċċessjonijiet jew ġejt dijanjostikat li tbat b'nevrite ottika'. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok sintomi ta' mard tan-nervituri waqt il-kura b'Remicade. Sinjali jinkludu tibdil fil-vista, dgħjufija f'dirġhajk jew riġlejk, tnefnim jew tingiż fi kwalunkwe parti ta' gismek.

#### Fethiet anormali fil-ġilda

- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi fethiet fil-ġilda (fistuli) qabel tingħata Remicade.

#### Tilqim

- Tkellem mat-tabib tiegħek jekk dan l-aħħar kellek jew wasalt biex tingħata tilqima.
- Għandek tirċievi t-tilqim rakkomandat qabel ma tibda t-trattament b'Remicade. Tista' tirċievi xi tilqim waqt it-trattament b'Remicade iżda m'għandekx tirċievi tilqim ħaj (tilqim li fih sustanza infettiva ħajja iżda mdgħajfa) waqt li tkun qed tuża Remicade għax dan jista' jikkawża infezzjonijiet.
- Jekk irċevejt Remicade waqt li kont tqila, it-tarbija tiegħek ukoll tista' tkun f'riskju akbar li tieħu infezzjoni minhabba li tirċievi tilqim ħaj matul l-ewwel sena tal-ħajja. Huwa importanti li tgħid lit-tobba tat-tarbija tiegħek u professjonisti oħra fil-qasam mediku dwar l-użu tiegħek ta' Remicade biex huma jkunu jistgħu jiddeċiedu meta t-tarbija tiegħek għandha tingħata xi tilqima, inklużi tilqim ħaj bħat-tilqima tal-BCG (użat biex jipprevjeni t-tuberkulosi).
- Jekk qed tredde, huwa importanti li tgħid lit-tobba tat-tarbija tiegħek u professjonisti oħra tal-kura tas-saħħa dwar l-użu tiegħek ta' Remicade qabel mat-tarbija tiegħek tingħata xi vacċin. Għal aktar informazzjoni ara s-sezzjoni dwar it-Tqala u t-treddiġh.

#### Sustanzi terapewtiċi infettivi

- Kellem lit-tabib tiegħek jekk dan l-aħħar inti rċevejt jew għandek appuntament biex tirċievi kura b'sustanza terapewtika infettiva (bħal instillazzjoni ta' BCG li jintuża għall-kura tal-kanċer).

#### Operazzjonijiet jew proċeduri fis-snien

- Għid lit-tabib tiegħek jekk ser tagħmel xi operazzjoni jew proċedura fis-snien.
- Għid lill-kirurgu tiegħek jew dentist li qed tingħata kura b'Remicade billi turihom il-kartuna biex tfakkar lill-pazjent.

### Problemi fil-fwied

- Xi pazjenti li kienu qed jirċievu Remicade żviluppaw problemi serji fil-fwied. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok sintomi ta' problemi fil-fwied matul it-trattament b'Remicade. Sinjali jinkludu sfura fil-ġilda u fl-abjad tal-ġhajnejn, awrina b'kulur kannella skur, uġiġh jew nefha fil-parti leminija ta' fuq tal-istonku, uġiġh fil-ġogi, raxx fil-ġilda, jew deni.

### Għadd baxx tad-demmm

- F'xi pazjenti li kienu qed jirċievu Remicade, il-ġisem jista' ma jagħmilx biżżejjed ċelluli tad-demmm li jgħinu biex jiġġieldu infezzjonijiet jew li jgħinu biex jieqaf hiereġ id-demmm. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok sintomi ta' għadd baxx tad-demmm matul it-trattament b'Remicade. Sinjali jinkludu deni persistenti, hrug ta' demm jew titbengel iktar faċilment, tikek żgħar homor jew vjola ikkawżati minn hrug ta' demm taħt il-ġilda, jew tkun tidher pallidu/a.

### Disturb fis-sistema immuni

- Xi pazjenti li kienu qed jirċievu Remicade żviluppaw sintomi ta' disturb fis-sistema immuni msejjaħ lupus. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa sintomi ta' lupus matul it-trattament b'Remicade. Sinjali jinkludu uġiġh fil-ġogi jew raxx fuq il-ħaddejn jew id-dirġajn li kun sensitiv għax-xemx.

### **Tfal u adolexxenti**

L-informazzjoni hawn fuq tapplika wkoll għat-tfal u l-adolexxenti. Flimkien ma' dan:

- Xi pazjenti tfal u teenagers li rċievew imblokkaturi ta' TNF bħal Remicade, żviluppaw kanċers li jinkludu tipi mhux tas-soltu, li xi kultant irriżultaw f'mewt.
- Aktar tfal li jkunu qed jieħdu Remicade żviluppaw infezzjonijiet meta mqabbla ma' persuni adulti.
- It-tfal għandhom jirċievu t-tilqim rakkomandat qabel ma jibdew il-kura b'Remicade. It-tfal jistgħu jirċievu xi tilqim waqt it-trattament b'Remicade iżda m'għandhomx jirċievu tilqim ħaj waqt li jkunu qed jużaw Remicade

Jekk m'intix ċert jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tgħoddx għalik, tkellem mat-tabib tiegħek qabel tingħata Remicade.

### **Mediċini oħra u Remicade**

Pazjenti li jbatu minn mard infjammatorju diġà jieħdu mediċini biex jikkuraw il-problema tagħhom. Dawn il-mediċini jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji. It-tabib tiegħek ser jgħidlek liema mediċini għandek tibqa tuża waqt li qed tieħu Remicade.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża jew użajt dan l-aħħar xi mediċini oħra, inkluż kwalunkwe mediċina oħra biex tikkura l-marda ta' Crohn, kolite bl-ulċeri, artrite rewmatojde, *ankylosing spondylitis*, artrite psorjatika jew psorjasi jew mediċini li inti ksibt mingħajr riċetta, bħal vitamini jew mediċini mill-ħxejjex.

B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża kwalunkwe minn dawn il-mediċini:

- Mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek.
- Kineret (anakira). Remicade u Kineret m'għandhomx jintużaw flimkien.
- Orenzia (abatacet). Remicade u Orenzia m'għandhomx jintużaw flimkien.

Waqt li tkun qed tuża Remicade m'għandekx tirċievi tilqim ħaj. Jekk kont qed tuża Remicade waqt it-tqala jew jekk qed tirċievi Remicade waqt li qed treda', għid lit-tabib tat-tarbija tiegħek u professjonisti oħra fil-kura tas-saħħa li qed jieħdu hsieb lit-tarbija tiegħek dwar l-użu tiegħek ta' Remicade qabel it-tarbija tirċievi xi tilqim.

Jekk m'intix ċert jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tgħoddx għalik, tkellem mat-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tuża Remicade.

### **Tqala, treddigh u fertilità**

- Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina. Remicade għandu jintuza matul it-tqala jew waqt it-treddigh biss jekk it-tabib iħoss li huwa meħtieġ għalik.
- Għandek tevita li toħroġ tqila meta tkun qed tigi ikkurata b'Remicade u għal 6 xhur wara li tieqaf tingħata l-kura bih. Iddiskuti l-użu ta' kontraċezzjoni waqt dan iż-żmien mat-tabib tiegħek.
- Jekk irċevejt Remicade waqt it-tqala, it-tarbija tiegħek jista' jkollha riskju akbar li tieħu infezzjoni.
- Huwa importanti li tgħid lit-tobba tat-tarbija tiegħek u professjonisti oħra fil-qasam mediku dwar l-użu tiegħek ta' Remicade qabel it-tarbija tiegħek tingħata xi tilqima. Jekk irċevejt Remicade waqt it-tqala, l-għoti tat-tilqima ta' BCG (użata biex tipprevjeni t-tuberkulozi) lit-tarbija tiegħek fi żmien 12-il xahar wara t-twelid jista' jwassal għal infezzjoni b'kumplikazzjonijiet serji, inkluż mewt. Tilqim ħaj bħat-tilqima tal-BCG m'għandux jingħata lit-tarbija tiegħek fi żmien 12-il xahar wara t-twelid, ħlief jekk it-tabib tat-tarbija tiegħek jirrakkomandalek mod ieħor. Għal aktar tagħrif ara s-sezzjoni dwar it-tilqim.
- Jekk tkun qed tredda', huwa importanti li tgħid lit-tobba tat-tarbija tiegħek u professjonisti oħra tal-kura tas-saħħa dwar l-użu tiegħek ta' Remicade qabel mat-tarbija tiegħek tingħata xi vaċċin. M'għandux jingħata tilqim ħaj lit-tarbija tiegħek waqt li inti tkun qed tredda' ħlief jekk it-tabib tat-tarbija tiegħek jirrakkomandalek mod ieħor.
- Numru ta' ċelluli bojod tad-demem imnaqqas b'mod sever kien irrappurtat fi trabi mwielda lil nisa trattati b'Remicade waqt it-tqala. Jekk it-tarbija tiegħek ikollha deni kontinwu jew infezzjonijiet, ikkuntattja lit-tabib tat-tarbija tiegħek immedjatament.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Remicade mhux probabli li jaffettwalek il-ħila biex ssuq jew thaddem għodda jew magni. Jekk thossok għajjen, sturdut, jew ma tiflahx wara li tieħu Remicade, issuqx u tużax għodod jew magni.

### **Remicade fih sodium**

Remicade fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, li tista' tgħid huwa essenzjalment 'ħieles mis-sodium'. Madankollu, qabel jingħatalek Remicade, huwa jithallat ma' soluzzjoni li fiha s-sodium. Kellem lit-tabib tiegħek jekk qieghed/qegħda fuq dieta b'ammont baxx ta' melħ.

## **3. Kif ser jingħata Remicade**

### **Artrite rewmatojde**

Id-doża tas-soltu hija 3 mg għal kull kg ta' piż tal-gisem.

### **Artrite bi psorjasi, *Ankylosing spondylitis* (marda ta' Bechterew), psorjasi, kolite ulċerattiva u l-marda ta' Crohn**

Id-doża tas-soltu hija 5 mg għal kull kg ta' piż tal-gisem.

### **Kif jingħata Remicade**

- Remicade ser jiġi mogħti lilek mit-tabib tiegħek jew infermier.
- It-tabib jew infermier tiegħek ser jipprepara l-medicina għall-infużjoni.
- Il-medicina se tingħata bhala infużjoni (drip) (fuq medda ta' sagħtejn) f'wahda mill-vini tiegħek, is-soltu f'dirgħajk. Wara t-tielet kura, it-tabib tiegħek għandu mnejn jiddeċiedi li jagħti d-doża tiegħek ta' Remicade fuq medda ta' siegħa.
- Ser tkun monitorjat waqt li tkun qed tingħata Remicade u anki għal siegħa sa sagħtejn wara dan.

### **Kemm jingħata Remicade**

- It-tabib ser jiddeċiedi id-doża tiegħek u kemm trid tieħu Remicade ta' spiss. Dan jiddependi mill-marda tiegħek, mill-piż tiegħek u kemm ikollok rispons tajjeb għal Remicade.

- It-tabella hawn taht turi kemm trid tiehu ta' spiss is-soltu din il-medicina wara l-ewwel doza tieghek.

It-2 doza	Ġimagħtejn wara l-ewwel doza
It-3 doza	6 ġimghat wara l-ewwel doza
Dozi addizzjonali	Kull 6 sa 8 ġimghat skont il-marda tieghek

#### Użu fit-tfal u fl-adolesxenti

Remicade għandu jintuża biss fi tfal jekk ikunu qed jiġu ikkurati għall-marda ta' Crohn jew kolite bl-ulċeri. Dawn it-tfal għandu jkollhom 6 snin jew aktar.

#### Jekk tinghata Remicade aktar milli support

Minhabba li din il-medicina qed tinghatalek mit-tabib jew infermier tieghek, mhux probabli li ser tinghata aktar milli support. M'hemmx effetti sekondarji magħrufa li ġejjin minhabba li tiehu wisq Remicade.

#### Jekk tinsa jew taqbeż l-infuzjoni Remicade tieghek

Jekk tinsa jew taqbeż appuntament sabiex tirċievi Remicade, għamel appuntament ieħor kemm jista' jkun malajr.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tieghek.

## 4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Il-biċċa l-kbira tal-effetti sekondarji huma ħfief jew moderati. Madankollu, xi wħud mill-pazjenti jista' jkollhom effetti sekondarji serji u jistgħu jehtieġu kura. Effetti sekondarji jistgħu jitfaċċaw ukoll wara li l-kura tieghek b'Remicade tkun waqfet.

#### Kellem lit-tabib tieghek minnufih jekk tinnota xi wiehed minn dawn:

- **Sinjali ta' reazzjoni allergika** bhal nefha f'wiċċek, xufftejk, ħalqek jew grizmejk li jistgħu johlqu diffikultajiet biex tibra' jew biex tiehu n-nifs, raxx tal-ġilda, ħorriqija, nefha f'idejk, saqajk jew għekiesi. Xi wħud minn dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu serji jew ta' periklu għall-ħajja. Reazzjoni allergika tista' sseħh fi żmien sagħtejn minn meta tinghatalek l-injezzjoni jew aktar tard. Aktar sinjali ta' effetti sekondarji allergiċi li jistgħu jsseħħu sa 12-il jum wara l-injezzjoni tieghek jinkludu wġiġh fil-muskoli, deni, uġiġh fil-ġogi jew xedaq, grieżem misluħin jew uġiġh ta' ras.
- **Sinjali ta' problema fil-qalb** bhal skumdità jew uġiġh fis-sider, uġiġh fid-dirgħajn, uġiġh fl-istonku, qtugħ ta' nifs, ansjetà, mejt, sturdament, ħass ħazin, għaraq, nawsja (dardir), rimettar, tferfir jew taħbit qawwi f'sidrek, taħbit tal-qalb mgħaġġel jew bil-mod, u nefha f'saqajk.
- **Sinjali ta' infezzjoni (inkluża TB)** bhal deni, thossok għajjen, sogħla li tista' tkun persistenti, qtugħ ta' nifs, sintomi bhal tal-influenza, telf tal-piż, issir għarqan/a bil-lejl, dijarea, grieħi, tingabar il-materja fl-intern jew madwar l-anus (axxess), problemi fis-snien jew thoss ħruq meta tghaddi l-awrina.
- **Sinjali possibbli ta' kanċer** jinkludu iżda mhumiex limitati għal nefha fl-għoqiedi tal-limfa, telf ta' piż, deni, għoqiedi mhux tas-soltu fil-ġilda, bidliet fil-għazz jew fil-kulur tal-ġilda jew ħruġ ta' demm mhux tas-soltu mill-vagina.
- **Sinjali ta' problema fil-pulmun** bhal sogħla, tbatu biex tiehu n-nifs jew thoss għafsa f'sidrek.
- **Sinjali ta' problema fis-sistema nervuża (inklużi problemi fl-għajnejn)** bhal sinjali ta' puplesija (tnemnim jew dgħufija f'daqqa waħda fil-wiċċ, fi driegħ jew riġel, speċjalment fuq naħa waħda ta' ġismek; konfużjoni f'daqqa waħda, diffikultà biex titkellem jew tifhem; diffikultà biex tara minn għajn waħda jew miż-żewġ għajnejn, diffikultà biex timxi, sturdament, telf tal-bilanċ jew tal-koordinazzjoni jew uġiġh ta' ras qawwi), aċċessjonijiet, tingiż/tnemnim fi kwalunkwe parti ta' ġismek, jew dgħufija fid-dirgħajn jew fir-riġlejn, tibdil fil-vista bhal meta tara doppju jew problemi oħra tal-għajnejn.



- **Sinjali ta' problemi tal-fwied** (inkluża infezzjoni tal-epatite B meta tkun qabditek epatite B fil-passat) bħal meta l-ġilda jew għajnejk jisfaru, l-awrina jkollha lewn kannella-skur, jew uġiġh jew nefha fil-parti leminija ta' fuq tal-istonku, uġiġh fil-ġogi, raxx fil-ġilda, jew deni.
- **Sinjali ta' marda tas-sistema immuni** bħal uġiġh fil-ġogi jew raxx f'haddejkw jew dirgħajkw li tkun sensittiva għax-xemx (lupus) jew sogħla, qtugħ ta' nifs, deni jew raxx fil-ġilda (sarkojdozi).
- **Sinjali ta' għadd baxx tad-demmm** bħal deni persistenti, fsada jew titbenġel aktar malajr, tikek žgħar homor jew vjola kkawżati minn hruġ ta' demmm taħt il-ġilda, jew tidher pallidu/a.
- **Sinjali ta' problemi serji fil-ġilda** bħal dbabar homor bħal mira jew irqajja' tondi spiss bi bżieqaq fin-nofs fuq it-tronk, partijiet kbar ta' ġilda titqaxxar u taqa' (sfoljazzjoni), ulċeri fil-ħalq, fil-gerżuma, fl-immieħer, fil-ġenitali u fl-għajnejn jew imsiemer žgħar bil-materja li jistgħu jinfirxu mal-ġisem. Dawn ir-reazzjonijiet fil-ġilda jistgħu jkunu bid-deni.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota xi wieħed minn dawn t'hawn fuq.

Dawn l-effetti sekondarji li ġejjin ġew osservati b'Remicade:

**Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10**

- Uġiġh fl-istonku, dardir
- Infezzjonijiet ikkawżati minn bħal herpes jew influwenza
- Infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs bħal sinożite
- Uġiġh ta' ras
- Effett sekondarju minħabba infużjoni
- Uġiġh.

**Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10**

- Tibdil fil-mod kif jahdem il-fwied tiegħek, zieda fl-enzimi tal-fwied (li jidhru mit-testijiet tad-demmm)
- Infezzjonijiet fil-pulmun jew fis-sider bħal bronkite jew pneumonja
- Tbatu jew twegġa biex tieħu n-nifs, uġiġh fis-sider
- Hruġ ta' demmm fl-istonku jew fl-imsaren, dijarea, indigestjoni, hruq ta' stonku, stitikezza
- Raxx bħal tal-ħurrieq (horriqija), raxx li jieklok jew ġilda xotta
- Problemi biex iżzomm il-bilanċ jew thossok sturdut/a
- Deni, tegħreq aktar
- Problemi biċ-ċirkulazzjoni bħal pressjoni baxxa jew pressjoni għolja
- Tbenġil, fawra shuna jew tinfaaraġ, ġilda shuna, hamra (fawra)
- Thossok għajjen jew dghajjef
- Infezzjonijiet ikkawżati minn batterji bħal avvalenar tad-demmm, axxess jew infezzjoni tal-ġilda (ċellulite)
- Infezzjoni fil-ġilda minħabba fungu
- Problemi fid-demmm bħal anemija jew għadd baxx taċ-ċelluli bojod tad-demmm
- Għoqod tal-limfa minfuħin
- Depressjoni, problemi biex torqod
- Problemi fl-għajnejn, inkluż għajnejn homor u infezzjonijiet
- Qalb thabbat tghaġġel (takikardija) jew palpitazzjonijiet
- Uġiġh fl-għadam, fil-muskoli jew fid-dahar
- Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- Psorjasi, problemi fil-ġilda bħal ekżema u jaqa' x-xagħar
- Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni bħal uġiġh, nefha, hmura jew ħakk
- Tkekix ta' bard, jingabar fluwidu taħt il-ġilda li jikkawża nefha
- Thossok imtarraħ jew thoss sensazzjoni ta' tingiż.

**Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100**

- Nuqqas ta' demmm, nefha ta' vina
- Jingabar id-demmm barra mill-kanali tad-demmm (ematoma) jew tbenġil

- Problemi tal-ġilda bħal infafet, felul, kulur anormali tal-ġilda jew tbajja, jew xufftejn minfuħin, jew il-ġilda teħxien, jew ġilda li tkun ħamra, bil-qxur, u taqa qxur qxur
- Reazzjonijiet allergiċi severi (eż. anafilassi), disturb tas-sistema immuni li jissejjaħ lupus, reazzjonijiet allergiċi għall-proteini oħrajn
- Il-ġrieħi jdumu aktar biex ifiequ
- Nefha tal-fwied (epatite) jew tal-marrara jew ħsara fil-fwied
- Thossok tinsa, irritabbli, konfuż/a, nervuż/a
- Problemi fl-ġhajnejn inkluż vista imċajpra jew imnaqqsa, ġhajnejn minfuħin jew xghira.
- Insufficjenza tal-qalb li tfigg għall-ewwel darba jew li tmur għall-aġħar, qalb tħabbat bil-mod
- Ħass ħażin
- Aċċessjonijiet, problemi fin-nervituri
- Toqba fil-musrana jew imblukkar tal-musrana, uġiġħ jew brim fl-istonku
- Nefha fil-frixa (pankreatite)
- Infezzjonijiet fungali bħal infezzjoni tal-ħmira jew infezzjoni bil-fungu fid-dwiefer
- Problemi tal-pulmun (bħal edima)
- Fluwidu madwar il-pulmun (effużjoni mill-plewra)
- Jidjieg il-passaġġ tal-arja fil-pulmun, li jikkawża diffikultà fit-teħid tan-nifs
- Infjammazzjoni fl-inforra tal-pulmun, li tikkawża uġiġħ qawwi fis-sider li jinħass aġħar mat-teħid tan-nifs (plewrisi)
- Tuberkulożi
- Infezzjonijiet fil-kliewi
- Għadd baxx tal-plejtilts, għadd eċċessiv taċ-ċelluli bojod tad-demmm
- Infezzjonijiet tal-vaġina
- Riżultat ta' test tad-demmm li juri 'antikorpi' kontra ġismek stess
- Bidliet fil-livelli tal-kolesterol u tax-xaħam fid-demmm.
- Żieda fil-piż (għal ħafna mill-pazjenti, iż-żieda fil-piż kienet żgħira).

**Rari: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000**

- Tip ta' kanċer tad-demmm (limfoma)
- Id-demmm tiegħek ma jwassalx biżżejjed ossiġenu lill-ġismek, problemi biċ-ċirkulazzjoni bħal tidjiq ta' vina
- Infjammazzjoni tar-rita mad-dawra tal-moħħ (meningite)
- Infezzjonijiet minħabba sistema immuni dgħajfa
- Infezzjoni tal-epatite B jekk kellek epatite B fil-passat
- Fwied infjammata ikkawżat minn problema bis-sistema immuni tiegħek (epatite awtoimmuni)
- Problema fil-fwied li tikkawża sfura fil-ġilda jew fl-abjad tal-ġhajnejn (suffejra)
- Nefha jew tkabbir anormali tat-tessuti
- Reazzjoni allergika qawwija li tista' tikkawża telf mis-sensi u tista' tkun ta' periklu għall-ħajja (xokk anafilattiku)
- Nefha tal-arterji jew tal-vini ż-żgħar (vaskulite)
- Disturbi immuni li jistgħu jaffettwaw il-pulmun, ġilda u l-għoqod tal-limfa (bħal sarkojdożi)
- Ġabriet ta' ċelluli immuni kawża ta' rispons infjammatorju (leżjonijiet granulomatużi)
- Nuqqas ta' interess jew emozzjoni
- Problemi serji fil-ġilda bħal nekrolizi tossika tal-epiderme, Sindrome ta' Stevens-Johnson u pustullożi ekzantematuża mifruxa akuta
- Problemi oħra fil-ġilda bħal eritema multiforme, reazzjonijiet likenojdi (raxx tal-ġilda ħamrani fil-vjola bil-ħakk u/jew ħjut bojod fil-griz fuq il-membrani mukużi), infafet u ġilda titqaxxar, jew imsiemer (furunkulożi)
- Disturbi serji fis-sistema nervuża bħal mijelite transversa, mard jixbah lill-isklerożi multipla, nevrite ottika u sindrome ta' Guillain-Barré
- Infjammazzjoni fl-ġhajn li tista' tikkawża bidliet fil-vista, inkluż telf tad-dawl
- Fluwidu fir-rita tal-qalb (effużjoni mill-perikardju)
- Problemi serji fil-pulmun (bħal mard tal-interstizju tal-pulmun).
- Melanoma (tip ta' kanċer tal-ġilda)

- Kanċer tal-ghonq tal-utru
- Għadd tad-demmm baxx, inkluż numru ta' ċelluli bojod tad-demmm imnaqqas b'mod sever
- Tikek żgħar homor jew vjola kkawżati minn hrug ta' demmm taht il-ġilda
- Valuri mhux normali ta' proteina tad-demmm imsejha 'complement factor' li hija parti mis-sistema immuni.

#### **Mhux magħruf: ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli**

- Kanċer fi tfal u adulti
- Kanċer rari tad-demmm li jaffettwa l-aktar tfal subien bejn it-13 u d-19-il sena u rġiel żgħar (limfoma taċ-ċelluli T epatosplenika)
- Insuffiċjenza tal-fwied
- Karċinoma taċ-ċellula ta' Merkel (tip ta' kanċer tal-ġilda)
- Sarkoma ta' Kaposi, kanċer rari relatat ma' infezzjoni tal-virus tal-herpes 8 tal-bniedem. Is-sarkoma ta' Kaposi ġeneralment tidher bħala leżjonijiet vjola fuq il-ġilda.
- Kondizzjoni msejha dermatomijosite tmur għall-agħar (osservata bħala raxx fil-ġilda li jseħh flimkien ma' dgħufija fil-muskoli)
- Attakk tal-qalb
- Puplesija
- Telf tal-vista temporanju waqt jew fi żmien sagħtejn minn meta tingħata l-infuzjoni
- Infezzjoni minn tilqima hajja minħabba sistema immuni mdgħajfa.

#### **Effetti sekondarji addizzjonali fit-tfal u fl-adolesxenti**

Tfal li ħadu Remicade għal marda ta' Crohn urew xi differenzi fl-effetti sekondarji meta mqabbla ma' persuni adulti li ħadu Remicade għall-marda ta' Crohn. L-effetti sekondarji li seħħew iktar fit-tfal kienu: għadd baxx ta' ċelluli tad-demmm homor (anemija), demmm fl-ippurgar, livelli totali baxxi ta' ċelluli tad-demmm bojod (lewkopenija), ħmura jew il-wiċċ jihmar (fwawar), infezzjonijiet virali, livelli baxxi ta' ċelluli tad-demmm bojod li jiġġieldu infezzjoni (newtrogenija), ksur fl-għadam, infezzjoni kkawżata minn batterja u reazzjonijiet allergiċi tal-apparat tan-nifs.

#### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Remicade**

Ġeneralment Remicade ser jinħażen minn professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa. Id-dettalji ta' kif jinħażen, jekk ikollok bżonnhom huma kif imiss:

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħzen fi-frigġ (2°C-8°C).
- Din il-medicina tista' tinħażen ukoll fil-kartuna oriġinali f'hażna barra mill-frigġ sa massimu ta' 25°C għal perjodu wiehed sa sitt xhur, iżda li ma jaqbiżx id-data ta' skadenza oriġinali. F'din is-sitwazzjoni, terġax tpoġġiha lura f'hażna fil-frigġ. Ikteb id-data l-ġdida ta' skadenza fuq il-kartuna inkluż jum/xahar/sena. Armi din il-medicina jekk ma tintużax sad-data ta' skadenza l-ġdida jew sad-data stampata fuq il-kartuna, skont liema tiġi l-ewwel.
- Huwa rakkomandat li meta Remicade ikun ippreparat għall-infuzjoni, jintuża kemm jista' jkun malajr (fi żmien 3 sigħat). Madankollu, jekk is-soluzzjoni tkun ippreparata f'ambjent hieles mill-mikrobi, jista' jinżamm fi frigġ bejn 2°C sa 8°C sa 28 jum u għal 24 siegħa addizzjonali f'temperatura ta' 25°C wara li jinħażen mill-frigġ.
- Tużax din il-medicina jekk tinnota telf tal-kulur jew ikun fiha xi frak.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Remicade

- Is-sustanza attiva hi infliximab. Kull kunjett fih 100 mg ta' infliximab. Wara li jkun ippreparat kull ml jkun fih 10 mg ta' infliximab
- Is-sustanzi l-oħra huma sucrose, polysorbate 80, monobasic sodium phosphate u dibasic sodium phosphate.

### Kif jidher Remicade u l-kontenut tal-pakkett

Remicade jiġi bhala kunjett tal-ħġieġ li jkun fih trab għal konċentrat għal-soluzzjoni għall-infużjoni. It-trab huwa pellit bajda mnixxfa bil-friza. Remicade jiġi f'pakketti ta' 1, 2, 3, 4 jew 5 kunjetti. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

#### **België/Belgique/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
Info-msdbg@merck.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

#### **Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4482 4000  
dkmail@merck.com

#### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

#### **Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

#### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000  
(+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

#### **Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

#### **Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Tel: +35312998700  
medinfoNI@msd.com

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}**

**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Pazjenti ttrattati b'Remicade għandhom jingħataw il-kartuna biex tfakkar lill-pazjent.

### ***Istruzzjonijiet għall-użu u l-immaniġġjar – kondizzjonijiet ta' hażna***

Aħżen f'temperatura ta' 2°C-8°C.

Remicade jista' jinħażen f'temperaturi sa massimu ta' 25°C għal perjodu wiehed sa 6 xhur, iżda li ma jaqbiżx id-data ta' skadenza oriġinali. Id-data ta' skadenza l-ġdida għandha tinkiteb fuq il-kartuna. Ladarba jitneħħa minn hażna fil-frigġ, Remicade m'għandux jitpoġġa lura f'hażna fil-frigġ.

### ***Istruzzjonijiet għall-użu u l-immaniġġjar- rikostituzzjoni, dilwizzjoni u għoti***

Biex titjieb it-traċcabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem li l-kumpanija tagħti lill-prodott u n-numru tal-lott tal-prodott mediċinali li jingħata għandhom jitnizzlu b'mod ċar.

1. Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' Remicade. Kull kunjett ta' Remicade fih 100 mg ta' infliximab. Ikkalkula l-volum kollu tas-soluzzjoni Remicade rikostitwit illi huwa meħtieġ.
2. Taħt kundizzjonijiet asettiċi, irrikostiwxxi kull kunjett ta' Remicade b'10 ml ilma għall-injezzjonijiet, billi tuża siringa mgħammra b'labra 21-gauge (0.8 mm) jew iżgħar. Nehhi t-tapp li jinqala' b'daqqa ta' saba' mill-kunjett u imsaħ il-wiċċ b'tajjara b'70% alkohol. Daħhal il-labra tas-siringa fil-kunjett min-nofs tat-tapp tal-lasktu u mmira l-ilma għall-injezzjonijiet lejn il-ġenb tal-ħġieġ tal-kunjett. Hallat is-soluzzjoni bil-mod billi ddawwar il-kunjett biex jinħall it-trab lajofilizzat. Evita li tħawwad fit-tul jew bis-saħħa. IĊĊAQILQUX BIS-SAĤĤA. Ġieli tifforma ragħwa fis-soluzzjoni meta tiġi rikostitwita. Halli s-soluzzjoni rikostitwita toqgħod għal 5 minuti. Iċċekkja li s-soluzzjoni tkun bejn bla kulur għal isfar ċar u opalxcenti. Is-soluzzjoni tista' tifforma f'it frak translucidu, peress li infliximab huwa proteina. Tużahx jekk ikun hemm xi frak mhux ċar, telf tal-kulur jew xi frak ieħor preżenti.
3. Iddilwixxi l-volum totali tad-doża tas-soluzzjoni rikostitwita Remicade għal 250 ml b'soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%). Tiddilwix is-soluzzjoni rrikostitwita ta' Remicade bi kwalunkwe dilwent ieħor. Id-dilwizzjoni tista' ssir billi jinġibed volum tas-soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) mil-flixxun tal-ħġieġ jew borża tal-infużjoni ta' 250 ml li jkun daqs il-volum ta' Remicade rikostitwit. Żid bil-mod il-volum totali tas-soluzzjoni ta' Remicade rikostitwita mal-flixxun jew borża tal-infużjoni ta' 250 ml. Hallat bil-mod. Għal volumi akbar minn 250 ml, uża borża tal-infużjoni akbar (eż. 500 ml, 1000 ml) jew uża boroż tal-infużjoni ta' 250 ml multipli biex tkun ċert li l-konċentrazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni ma tkunx aktar minn 4 mg/ml. Jekk wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tinħażen fil-frigġ, is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tithalla tekwilibra f'temperatura tal-kamra sa 25°C għal 3 sigħat qabel Pass 4 (infużjoni). Hażna għal aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C-8°C tapplika biss għal Remicade ippreparat fil-borża tal-infużjoni.
4. Agħti s-soluzzjoni tal-infużjoni fuq perjodu ta' mhux inqas mill-ħin ta' infużjoni rakkomandat. Uża biss sett tal-infużjoni li jkollu filtru fil-pajp, sterili, li ma jikkawżax id-deni, u li jeħel miegħu livell baxx ta' proteini (daqs tal-pori 1.2 mikrometru jew inqas). Peress li m'hemm l-ebda preservattiv, huwa rakkomandat li s-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tibda tingħata kemm jista' jkun malajr u fi żmien tliet sigħat minn meta tkun rikostitwita u dilwita. Jekk ma tintużax immedjatament, iż-żmien tal-hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu jkunu r-responsabbiltà ta' min qed jużah u normalment ma jkunux iktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C, ħlief jekk ir-rikostituzzjoni/d-dilwizzjoni jkunu saru f'kundizzjonijiet asettiċi kkontrollati u validati, (ara sezzjoni 6.3 fuq). Taħżinx xi parti mis-soluzzjoni biex tużaha darb'oħra.

5. Ma sarux studji fiżiċi bijokimiċi dwar il-kompatibilità biex ikun evalwat l-użu ta' Remicade ma' aġenti oħra meta jingħataw flimkien. L-infużjoni ta' Remicade m'għandiex issir flimkien ma' aġenti oħra fl-istess linja intravenuża
6. Ifli Remicade għal frak jew telf tal-kulur qabel ma jingħataw. Tużax jekk jidher xi frak mhux ċar, telf tal-kulur jew frak ieħor.
7. Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.