ALLEGATO II

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Remicade 100 mg polvere per soluzione concentrata per infusione endovenosa.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di Remicade contiene 100 mg di infliximab, un anticorpo monoclonale chimerico IgG1 ottenuto da una linea cellulare ricombinante riprodotta in coltura attraverso perfusione continua. Dopo ricostituzione, ogni ml contiene 10 mg di infliximab. Per gli eccipienti, vedere 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione concentrata per infusione endovenosa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Artrite reumatoide
Remicade è indicato per:
la riduzione dei segni e dei sintomi e il miglioramento della funzionalità in pazienti con malattia in fase attiva quando la risposta ai farmaci che modificano la malattia, incluso il methotrexate, sia stata inadeguata. In questa popolazione di pazienti è stato dimostrato, mediante valutazione radiografica, un rallentamento della progressione del danno articolare (vedere paragrafo 5.1). L'efficacia e la tollerabilità sono state dimostrate solo in associazione con methotrexate.

Morbo di Crohn
Remicade è indicato per:

- il trattamento del morbo di Crohn in fase attiva, di grado grave, in pazienti che non abbiano risposto nonostante un trattamento completo ed adeguato con corticosteroidi e/o immunosoppressori;
- il trattamento del morbo di Crohn fistolizzante, in pazienti che non abbiano risposto nonostante un corso di terapia completo ed adeguato con trattamento convenzionale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Remicade è indicato per la somministrazione per via endovenosa in pazienti adulti; il suo impiego in soggetti da 0 a 17 anni non è stato studiato.

Il trattamento con Remicade deve essere somministrato sotto il controllo di medici specialisti esperti nella gestione dell'artrite reumatoide o delle malattie infiammatorie croniche intestinali.

Tutti i pazienti trattati con Remicade devono essere tenuti sotto osservazione per almeno 1-2 ore dopo l'infusione per accertare eventuali effetti collaterali. Deve essere tenuto a disposizione un equipaggiamento d'emergenza, quale adrenalina, antistaminici, corticosteroidi ed un ventilatore artificiale (vedere paragrafo 4.4: "Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego").

Artrite reumatoide
Una infusione endovenosa di 3 mg/kg, della durata di 2 ore, seguita da infusioni supplementari di 3 mg/kg alle settimane 2 e 6 dalla prima infusione, quindi ogni 8 settimane. Remicade deve essere somministrato in concomitanza con methotrexate.

Morbo di Crohn in fase attiva, di grado grave
5 mg/kg somministrati in infusione endovenosa della durata di 2 ore.

Morbo di Crohn fistolizzante
Una infusione iniziale di 5 mg/kg della durata di 2 ore seguita da infusioni supplementari di 5 mg/kg alla settimana 2 e 6 dalla prima infusione.

Somministrazioni ripetute nel morbo di Crohn e l'artrite reumatoide
La tollerabilità e l'efficacia della somministrazione ripetuta ogni otto settimane sono state stabilite nell'artrite reumatoide.
L'efficacia a lungo termine di somministrazioni ripetute non è stata stabilita nel Morbo di Crohn.

Risomministrazione per il morbo di Crohn e l'artrite reumatoide
Se i segni e i sintomi della malattia si ripresentano, Remicade può essere somministrato nuovamente entro 14 settimane dall'ultima infusione. La somministrazione di Remicade ripetuta 2-4 anni dopo l'infusione precedente, senza ulteriori somministrazioni del farmaco, è stata associata a un fenomeno di ipersensibilità ritardata in un numero significativo di pazienti con morbo di Crohn (vedere il paragrafo 4.4 e il paragrafo 4.8: "Ipersensibilità ritardata"). Non è noto il rischio di ipersensibilità ritardata a seguito di risomministrazione dopo un intervallo compreso tra le 15 settimane e i 2 anni dall'ultima somministrazione del farmaco. Pertanto, la risomministrazione non può essere raccomandata dopo un periodo di 15 settimane trascorso senza somministrazione del farmaco. Questo vale sia per i pazienti affetti da Morbo di Crohn che per i pazienti affetti da Artrite reumatoide.

Per le istruzioni sulla preparazione e somministrazione si rimanda al paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Remicade è controindicato nei pazienti con infezioni gravi quali sepsi, ascessi, tubercolosi e infezioni opportunistiche (vedere il paragrafo 4.4).

Remicade non deve essere somministrato a pazienti con ipersensibilità all'infliximab (vedere il paragrafo 4.8), ad altre proteine murine o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Reazioni all'infusione e ipersensibilità.
Infliximab è stato associato a reazioni acute correlate all'infusione, che includono, raramente, shock anafilattico, e reazioni di ipersensibilità ritardata (vedere il paragrafo 4.8: "Effetti indesiderati").

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

In alcuni pazienti si possono sviluppare anticorpi contro l'infliximab (in precedenza riferiti come anticorpi antichimerici umani, HACA) che raramente possono causare gravi reazioni allergiche. I pazienti intolleranti al methotrexate o ad altri immunosoppressori non corticosteroidei (quali azatioprina, 6-mercaptopurina) che abbiano sospeso la terapia con gli immunosoppressori prima o durante il trattamento con Remicade, potenzialmente presentano un maggiore rischio di sviluppare questi anticorpi (vedere il paragrafo 4.8: "Immunogenicità"). Questi anticorpi non possono essere sempre rilevati nei campioni di siero. Se si verificano reazioni gravi, deve essere approntato un trattamento sintomatico e la somministrazione di Remicade deve essere sospesa.

Una reazione di ipersensibilità ritardata è stata osservata in un significativo numero di pazienti con morbo di Crohn (25%) ritrattati con infliximab dopo un periodo di 2-4 anni trascorso senza trattamento. I segni e i sintomi includevano mialgie e/o artralgie con febbre e/o esantema entro
3 – 12 giorni dopo il ritrattamento. In alcuni pazienti si sono verificati anche prurito, edema del viso, alle mani o labiale, disfagia, orticaria, mal di gola e/o cefalea. Occorre informare i pazienti di contattare immediatamente il medico in caso si manifestasse un evento avverso indesiderato di tipo ritardato (vedere il paragrafo 4.8: "Ipersensibilità ritardata"). Se i pazienti vengono ritrattati dopo un periodo prolungato, devono essere strettamente controllati per verificare la comparsa di segni e sintomi di ipersensibilità ritardata.

Infezioni
Il fattore di necrosi tumorale alfa (TNFα) media l'infiammazione e modula le risposte immunitarie cellulari.
In pazienti trattati con infliximab sono state segnalate infezioni opportunistiche, che suggeriscono che la difesa del soggetto verso le infezioni è compromessa. Deve essere sottolineato che l'inibizione del TNFα può anche mascherare i sintomi dell'infezione quali la febbre.

Durante e dopo il trattamento con Remicade i pazienti devono essere strettamente controllati per le infezioni. Poiché l'eliminazione di infliximab può richiedere fino a sei mesi, è importante mantenere un attento monitoraggio durante questo periodo. Il trattamento con Remicade deve essere interrotto qualora un paziente sviluppi infezioni gravi o sepsi.

In pazienti trattati con Remicade sono stati segnalati casi di tubercolosi attiva, comprese tubercolosi miliare e casi con un'insolita localizzazione extrapolmonare. Se si sospetta una tubercolosi attiva, il trattamento con Remicade deve essere interrotto fino a che la diagnosi sia esclusa o l'infezione sia stata trattata in accordo con le attuali linee guida.

Prima di iniziare il trattamento con Remicade, i pazienti devono essere valutati per tubercolosi sia attiva che inattiva ('latente') mediante una dettagliata anamnesi che comprenda una storia personale di tubercolosi o un possibile precedente contatto con una fonte di contagio di tubercolosi, e in considerazione di appropriati tests diagnostici (radiografia al torace, test della tubercolina). Si ricorda ai medici prescrittori che il test della tubercolina può dare falsi negativi in pazienti gravemente ammalati o immunodepressi e che il test della tubercolina può dare falsi positivi in pazienti che hanno ricevuto una precedente vaccinazione BCG. Qualora sia diagnosticata una tubercolosi inattiva ('latente'), prima di iniziare la terapia con Remicade devono essere prese precauzioni per prevenire l'attivazione della tubercolosi e deve essere valutato il rapporto rischio / beneficio per il paziente.

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

Se un paziente necessita di un intervento chirurgico durante la terapia con infliximab, devono essere prese le appropriate precauzioni secondo necessità.

Reazioni autoimmuni
La relativa deficienza del TNFα provocata dalla terapia anti-TNF può portare all'avvio di un processo autoimmune in un sottogruppo di pazienti geneticamente suscettibili. Qualora un paziente presenti sintomi predittivi di una sindrome simil-lupus in seguito al trattamento con Remicade e risulti positivo per gli anticorpi anti-DNA a doppia elica, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.8: "Anticorpi antinucleari (ANA)/Anticorpi anti-DNA a doppia elica (dsDNA)").

Effetti a livello neurologico
Infliximab e gli altri agenti inibitori del TNF sono stati associati a rari casi di accentuazione dei sintomi clinici e/o delle evidenze radiografiche di patologie demielinizzanti suggestive di sclerosi multipla o condizioni demielinizzanti localizzate (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio al momento della prescrizione di Remicade in pazienti che presentano sintomi pre-esistenti o di recente insorgenza che possono essere indicativi di una diagnosi di patologie demielinizzanti.

Altri
Il trattamento con Remicade in soggetti da 0 a 17 anni con artrite reumatoide o morbo di Crohn non è stato studiato. Finché non saranno disponibili dati di efficacia e tollerabilità in tale fascia di età, questo trattamento deve essere evitato.

La farmacocinetica di infliximab nei pazienti anziani non è stata studiata. Non sono stati condotti studi nei pazienti con malattie epatiche o renali (vedere il paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche).

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

L'esperienza sull'uso di Remicade in pazienti sottoposti ad artroprotesi è limitata.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Ci sono indicazioni che l'uso concomitante di methotrexate in pazienti affetti da artrite reumatoide riduca la formazione di anticorpi verso l'infliximab ed aumenti le concentrazioni plasmatiche di infliximab. Le alterazioni sono state osservate ad un dosaggio più basso di quello terapeutico (1 mg/kg). Tuttavia i risultati non sono certi a causa dei limiti dei metodi utilizzati per il dosaggio di infliximab e degli anticorpi verso infliximab nel siero. Non sembra che i

corticosteroidi alterino la farmacocinetica di infliximab in modo clinicamente rilevante. Non si sa nulla in merito a possibili interazioni fra infliximab ed altri farmaci.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Non c'è esperienza sull'uso di infliximab in donne in gravidanza. A causa dell'inibizione del TNFα, infliximab somministrato durante la gravidanza potrebbe alterare le normali risposte immunitarie del neonato. Negli studi di tossicità sullo sviluppo condotti nel topo, utilizzando un anticorpo analogo che inibisce selettivamente la funzionalità del TNFα del topo, non è stata riscontrata né alterazione della tossicità materna, né embriotossicità, né teratogenicità (vedere il paragrafo 5.3).

La somministrazione di infliximab non è raccomandata durante la gravidanza. Le donne in età fertile devono ricorrere ad un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento con Remicade e continuarne l'uso per almeno 6 mesi dopo l'ultima somministrazione.

Non è noto se infliximab venga escreto nel latte materno o assorbito sistemicamente dopo l'ingestione. Poiché le immunoglobuline umane vengono escrete nel latte materno, le donne non devono allattare per almeno 6 mesi dopo il trattamento con Remicade.

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Negli studi clinici condotti con infliximab le reazioni avverse al farmaco (ADR) ragionevolmente attribuibili al trattamento sono state osservate nel 57% dei pazienti trattati con infliximab e nel 36% dei pazienti trattati con placebo. Le ADR ragionevolmente correlate sono elencate nella Tabella 1 suddivise per sistemi, apparati e frequenza (frequente > 1/100, < 1/10; meno frequente > 1/1000, < 1/100). La frequenza si basa sul tasso di incidenza delle ADR rispetto al placebo nei dati raccolti da studi clinici che hanno coinvolto 192 pazienti trattati con placebo e 771 pazienti trattati con infliximab (principalmente pazienti con artrite reumatoide e morbo di Crohn). Le ADR più frequentemente riportate sono state le reazioni correlate all'infusione. Le reazioni correlate all'infusione (dispnea, orticaria e cefalea) sono state le cause più comuni che hanno determinato la sospensione del trattamento.

Tabella 1
Effetti Indesiderati negli Studi Clinici

Meccanismo di difesa		
	Frequenti:	Infezione virale (e.s. influenza, infezioni da herpes), febbre
	Poco frequenti:	Ascessi, cellulite, moniliasi, sepsi, processo di cicatrizzazione alterato, infezioni batteriche, tubercolosi, infezioni fungine
Immunitario		
	Poco frequenti:	Autoanticorpi, sindrome simil-lupus, alterazioni del complemento
Sangue		
	Poco frequenti:	Anemia, leucopenia, linfoadenopatia, linfocitosi, linfopenia, neutropenia, trombocitopenia
Psichiatrico		
	Poco frequenti:	Depressione, confusione, ansia, amnesia, apatia, nervosismo, sonnolenza
Sistema nervoso centrale e periferico		
	Frequenti:	Cefalea, vertigini/capogiri
	Poco frequenti:	Accentuazione di patologie demielinizzanti suggestive di sclerosi multipla
Vista e udito		
	Poco frequenti:	Congiuntivite, endoftalmite, cheratocongiuntivite
Cardiovascolare		
	Frequenti:	Rossore
	Poco frequenti:	Ecchimosi/ematoma, ipertensione, ipotensione, sincope, petecchie, tromboflebite, bradicardia, palpitazioni, vasospasmo, cianosi, ischemia periferica, aritmia

Apparato respiratorio		
	Frequenti:	Infezione delle alte vie respiratorie, infezione delle basse vie respiratorie (e.s. bronchite, polmonite), dispnea, sinusite
	Poco frequenti:	Epistassi, broncospasmo, pleurite, reazione allergica del tratto respiratorio, edema polmonare
Apparato gastro-intestinale		
	Frequenti:	Nausea, diarrea, dolore addominale, dispepsia
	Poco frequenti:	Stipsi, reflusso gastroesofageo, cheilite, diverticolite
Apparato epatico e biliare		
	Frequenti:	Funzionalità epatica alterata
	Poco frequenti:	Colecistite
Cute e annessi		
	Frequenti:	Rash cutaneo, prurito, orticaria, sudorazione aumentata, secchezza cutanea
	Poco frequenti:	Dermatite fungina/ onicomicosi, eczema/ seborrea, orzaiolo, eruzione bollosa, foruncolosi, edema periorbitale, ipercheratosi, acne rosacea, verruche, pigmentazione/ colorazione anormale della pelle, alopecia
Apparato muscolo-scheletrico		
	Poco frequenti:	Mialgie, artralgie
Apparato urinario		
	Frequenti:	Infezione del tratto urinario, pielonefrite
Riproduttivo		
	Poco frequenti:	Vaginite
Organismo in generale		
	Frequenti:	Affaticamento, dolore toracico, reazioni correlate all'infusione
	Poco frequenti:	Edema, vampate di calore, dolore, brividi/ tremori, reazioni anafilattiche
Sito di somministrazione/applicazione		
	Poco frequenti:	Reazioni nel sito di iniezione

La seguente tabella di effetti indesiderati sospetti si basa su segnalazioni di farmacovigilanza in seguito alla commercializzazione del prodotto.

Tabella 2
Effetti indesiderati basati su segnalazioni di farmacovigilanza in seguito alla commercializzazione del prodotto

Effetti a livello neurologico		
	Rari:	Accentuazione di demielinizzazione del SNC suggestive di sclerosi multipla, condizioni di demielinizzazione localizzata come neurite ottica, polineuropatia, sindrome di Guillain-Barre, torpore, formicolio
Organismo in generale		
	Frequenti:	Reazioni correlate all'infusione
	Poco frequenti:	Reazioni anafilattiche
	Rari:	Shock anafilattico
Meccanismi di difesa		
	Rari:	Infezioni opportunistiche quali tubercolosi, polmonite da pneumocystis carinii (PCP), istoplasmosi, coccidioidomicosi, aspergillosi e candidosi esofagea

Reazioni correlate all'infusione: Negli studi clinici il 19% dei pazienti trattati con infliximab rispetto all'8% dei pazienti trattati con placebo, ha presentato effetti correlati con l'infusione sia durante che nelle 2 ore successive. Circa il 3% delle infusioni di infliximab, era accompagnato da sintomi non specifici come febbre o brividi, lo 0,7% da prurito e orticaria, l'1% da reazioni cardiopolmonari (primariamente dolore toracico, ipotensione, ipertensione o dispnea) e lo 0,1% da sintomi combinati di prurito/orticaria e reazioni cardiopolmonari. La sospensione del trattamento è avvenuta nell'1,9% dei pazienti, e tutti i pazienti si sono ristabiliti con o senza terapia medica. Gli effetti correlati all'infusione sono risultati più frequenti durante la prima infusione (8%) e meno nelle successive (seconda 7%; terza 6% e quarta 4%; ecc.).

Ipersensibilità ritardata: In uno studio condotto su 40 pazienti ritrattati con infliximab dopo un periodo di 2-4 anni trascorso senza trattamento, 10 pazienti hanno manifestato effetti indesiderati tra il 3° e il 12° giorno dopo l'infusione. In 6 di tali pazienti gli effetti sono stati considerati gravi. Segni e sintomi comprendevano mialgie e/o artralgie con

febbre e/o esantema. In alcuni pazienti si sono manifestati prurito, edema del viso, alle mani e labiale, disfagia, orticaria, mal di gola e/o cefalea. Un insieme analogo di eventi avversi ritardati non è stato osservato negli altri studi clinici che coinvolgevano un totale di 771 pazienti che hanno ricevuto un totale di 4.797 infusioni con intervalli in genere di 14 settimane o meno, ma compresi tra 1 e 55 settimane. Negli studi in corso e nei rapporti successivi alla commercializzazione, questi eventi sono stati rari e si sono verificati ad intervalli inferiori a 1 anno.

Immunogenicità: Pazienti che avevano sviluppato anticorpi verso infliximab erano più soggetti a sviluppare reazioni correlate all'infusione. In studi clinici nei quali sono state somministrate dosi singole e multiple di infliximab comprese tra 1 e 20 mg/kg, sono stati riscontrati anticorpi verso infliximab in 47 dei 199 (24%) pazienti sottoposti a una qualsiasi terapia immunosoppressiva, e in 33 dei 90 (37%) pazienti senza terapia immunosoppressiva. 6 dei 77 pazienti (8%) con artrite reumatoide trattati ripetutamente con il dosaggio raccomandato e con methotrexate hanno sviluppato anticorpi verso infliximab. A causa di carenze metodologiche, un test negativo non ha escluso la presenza di anticorpi verso infliximab. Alcuni pazienti che hanno sviluppato titoli elevati di anticorpi verso infliximab hanno presentato una efficacia ridotta.

Infezioni: Negli studi clinici, il 32% dei pazienti trattati con infliximab ha manifestato infezioni, rispetto al 22% dei pazienti trattati con placebo. Infezioni gravi, come polmonite, sono state evidenziate nel 5% dei pazienti trattati sia con infliximab che con placebo (vedere il paragrafo 4.4).

Malattie linfoproliferative: In studi clinici condotti con infliximab e durante i periodi di follow-up a lungo termine pari a 3 anni, rappresentanti 1.385 pazienti/anno, sono stati rilevati quattro casi di linfomi e 10 altri tumori, rispetto ad un caso di tumore osservato nel gruppo di pazienti trattati con placebo durante i 189 pazienti/anno. Questi risultati ed incidenze erano simili a quelle attese per le popolazioni studiate. Non è noto se l'esposizione cronica a infliximab possa aumentare l'incidenza di queste malattie. Devono essere considerati gli effetti immunosoppressivi a lungo termine dovuti all'uso concomitante di methotrexate e infliximab.

Anticorpi antinucleari (ANA)/anticorpi anti-DNA a doppia elica (dsDNA): Negli studi clinici i pazienti positivi per ANA trattati con infliximab aumentavano dal 43% prima del trattamento al 57% all'ultima valutazione. Lo sviluppo degli anticorpi anti-DNA a doppia elica è stato rilevato in circa il 17% dei pazienti trattati con infliximab. I segni clinici caratteristici di una sindrome simil-lupus si sono raramente manifestati. In seguito all'interruzione della terapia con Remicade si è avuta una normalizzazione dei livelli di anticorpi anti-DNA a doppia elica.

4.9 Sovradosaggio

Sono state somministrate dosi singole fino ad un massimo di 20 mg/kg senza effetti tossici. Non ci sono esperienze cliniche di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ad azione immunosoppressiva selettiva, codice ATC: L04AA12.

Proprietà farmacodinamiche: infliximab è un anticorpo chimerico, umano-murino, monoclonale, che si lega con alta affinità sia alla forma solubile che a quella transmembrana del TNFα, ma non alla linfotossina α (TNFβ). Infliximab inibisce *in vitro* l'attività del TNFα in un ampio intervallo di dosaggi biologici. Infliximab preveniva la malattia nei topi transgenici che sviluppano poliartrite come conseguenza della espressione essenziale del TNFα umano, e quando somministrato dopo l'insorgenza della malattia consentiva la regressione delle erosioni articolari. *In vivo,* infliximab forma rapidamente complessi stabili con il TNFα umano, processo che porta alla perdita di attività biologica del TNFα.

Sono state rilevate alte concentrazioni di TNFα nelle articolazioni dei pazienti con artrite reumatoide e correlate all'elevata attività della malattia. Il trattamento con infliximab ha determinato nell'artrite reumatoide la riduzione dell'infiltrazione delle cellule infiammatorie nelle aree infiammate delle articolazioni e dell'espressione delle molecole mediatrici della adesione cellulare, della chemiotassi e della degradazione tissutale. Dopo il trattamento con infliximab i pazienti hanno presentato ridotti livelli di interleuchina 6 sierica (IL-6) e di proteina C-reattiva (PCR) rispetto ai valori precedenti al trattamento. Inoltre i linfociti del sangue periferico non hanno evidenziato un calo significativo del numero e della risposta proliferativa al test *in vitro* di stimolazione mitogena rispetto alle cellule dei pazienti non trattati.

Una valutazione istologica delle biopsie del colon, eseguite prima e 4 settimane dopo la somministrazione di infliximab, ha evidenziato una sostanziale riduzione del TNFα rilevabile. Il trattamento con infliximab di pazienti con morbo di

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

Efficacia clinica

Artrite reumatoide

La tollerabilità e l'efficacia di infliximab sono state valutate alle settimane 30, 54 e 102, in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco, controllato verso placebo condotto su 428 pazienti con artrite reumatoide in fase attiva nonostante il trattamento con methotrexate (studio ATTRACT). Circa il 50% dei pazienti era in Classe funzionale III. I pazienti ricevevano placebo, 3 mg/kg o 10 mg/kg di infliximab alle settimane 0, 2 e 6 e successivamente ogni 4 o 8 settimane. Tutti i pazienti erano in trattamento con dosi stabili di methotrexate (mediamente 15 mg/settimana) nei 6 mesi precedenti l'arruolamento e dovevano utilizzare dosi stabili durante lo studio. L'uso concomitante di dosi stabili di corticosteroidi orali (≤ 10 mg/die) e/o di farmaci antiinfiammatori non steroidei era consentito ed era somministrato un supplemento di folati.

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

I risultati alla settimana 54 (ACR20, HAQ e il punteggio totale di Sharp-modificato da van der Heijde), sono riportati nella tabella 2. Alla settimana 54, una maggiore percentuale di pazienti in tutti i gruppi trattati con infliximab, ha evidenziato una significativa riduzione di segni e sintomi rispetto al methotrexate in monoterapia. Questa risposta è stata riscontrata dalla settimana 2 ed è stata mantenuta fino a 102 settimane di trattamento. Una maggiore incidenza di risposta clinica (ACR50 e ACR70), è stata osservata in tutti i gruppi trattati con infliximab alle settimane 30 e 54 rispetto al methotrexate in monoterapia.

Un rallentamento della progressione del danno strutturale articolare (erosione e riduzione della rima articolare), è stato osservato in tutti i gruppi trattati con infliximab a 54 settimane (Tabella 2).

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

Tabella 3
Risposta ACR20, Danno strutturale articolare e Funzionalità alla settimana 54

		infliximab[b]				
	Controllo[a]	3 mg/kg q 8 sett.	3 mg/kg q 4 sett.	10 mg/kg q 8 sett.	10 mg/kg q 4 sett.	Tutti i gruppi infliximab[b]
Pazienti con risposta ACR20/pazienti trattati (%)[c]	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Punteggio totale[d] (Sharp-modificato da van der Heijde)						

Differenza rispetto al basale (Media ± SD[c])	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Mediana[c] (Intervallo interquartile)	4,0 (0,5.9,7)	0,5 (-1,5.3,0)	0,1 (-2,5.3,0)	0,5 (-1,5.2,0)	-0,5 (-3,0.1,5)	0,0 (-1,8.2,0)
Pazienti senza deterioramento/pazienti valutati (%)[c]	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
Modifica nel tempo dell' HAQ rispetto al basale[e] (pazienti valutati)	87	86	85	87	81	339
Media ± SD[c]	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

a: controllo = Tutti i pazienti avevano AR attiva nonostante un trattamento con dosi stabili di methotrexate nei 6 mesi precedenti l'arruolamento e dovevano rimanere a dosi stabili durante lo studio. L'uso concomitante di dosi stabili di corticosteroidi orali (≤ 10 mg/day) e/o di un farmaco antiinfiammatorio non steroideo, era permessa; era somministrato un supplemento di folati.
b: tutte le dosi di infliximab erano somministrate in concomitanza a methotrexate e folati e in alcuni casi con corticosteroidi e/o farmaci antinfiammatori non steroidei
c: $p < 0,001$, per ciascun gruppo di trattamento con infliximab rispetto al gruppo di controllo
d: valori più elevati indicano un danno articolare maggiore.
e: HAQ = Questionario di valutazione della salute; valori più elevati indicano un'invalidità minore.

Morbo di Crohn

La tollerabilità e l'efficacia di infliximab sono state valutate in 108 pazienti con morbo di Crohn in fase attiva, la cui entità andava da moderata a grave (Indice di attività del morbo di Crohn (CDAI) ≥ 220 ≤ 400) in uno studio di tipo "dose-risposta", randomizzato, effettuato in doppio cieco, e confrontato con placebo. Dei 108 pazienti, 27 sono stati trattati con il dosaggio raccomandato di infliximab (5 mg/kg). Tutti i pazienti avevano manifestato una risposta inadeguata alle precedenti terapie convenzionali. È stato permesso l'uso concomitante di dosi invariate di terapie convenzionali ed il 92% dei pazienti ha quindi continuato a ricevere tali farmaci.

L'obiettivo primario era il calcolo del numero di pazienti che manifestavano una risposta clinica, definita come diminuzione del CDAI di ≥ 70 punti rispetto ai valori basali, alla quarta settimana e senza aumento della posologia dei farmaci concomitanti o di interventi chirurgici per il morbo di Crohn. I pazienti che hanno risposto alla quarta settimana sono stati seguiti fino alla dodicesima. Gli obiettivi secondari comprendevano il numero di pazienti in remissione clinica alla quarta settimana (CDAI < 150) e la risposta clinica nel tempo.

Alla quarta settimana, dopo una dose singola del farmaco in studio, 22/27 (81%) pazienti trattati con infliximab alla dose di 5 mg/kg, hanno manifestato una risposta clinica rispetto a 4/25 (17%) pazienti trattati con placebo ($p < 0,001$). Sempre alla quarta settimana, 13/27 (48%) pazienti trattati con infliximab hanno manifestato una remissione clinica (CDAI < 150) rispetto a 1/25 (4%) pazienti trattati con placebo. Una risposta era stata osservata entro due settimane, con un massimo dopo quattro settimane. Nell'ultima osservazione, dopo 12 settimane, 13/27 (48%) pazienti a cui era stato somministrato infliximab rispondeva ancora alla terapia.

La tollerabilità e l'efficacia sono state valutate anche in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su 94 pazienti con morbo di Crohn, che presentavano fistole da almeno 3 mesi. Trentuno di questi pazienti sono stati trattati con 5 mg/kg di infliximab. Circa il 93% dei pazienti era stato precedentemente sottoposto a terapia antibiotica o immunosoppressiva.

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Infliximab non dà reazione crociata con il TNFα nelle specie animali diverse dall'uomo e dallo scimpanzè. Pertanto, i dati preclinici convenzionali di sicurezza con infliximab sono limitati. In uno studio di tossicità sullo sviluppo condotto nel topo, utilizzando un anticorpo analogo che inibisce selettivamente l'attività funzionale del TNFα del topo, non è stata riscontrata, tossicità materna, embriotossicità, teratogenicità. In uno studio sulla fertilità e sulla funzionalità riproduttiva generale, il numero di topi gravidi era ridotto dopo la somministrazione dello stesso anticorpo analogo. Non è noto se questi risultati fossero dovuti agli effetti sui maschi e/o sulle femmine. Non sono stati condotti studi a lungo termine per valutare il potenziale carcinogenico di infliximab. Negli studi condotti in topi deficienti di TNFα è stato dimostrato che non si riscontra aumento di tumori quando provocati con noti iniziatori e/o promotori tumorali.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio, polisorbato 80, sodio fosfato monobasico, sodio fosfato dibasico.

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di incompatibilità, questo farmaco non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

6.3 Periodo di validità

36 mesi.

La stabilità chimica e fisica della soluzione ricostituita è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente (25°C). Poiché non è contenuto nessun conservante, si raccomanda di iniziare la somministrazione della soluzione per infusione endovenosa non appena possibile ed entro 3 ore dalla ricostituzione e diluizione. Se la ricostituzione e la diluizione vengono effettuate in condizioni di asepsi, la soluzione per infusione di Remicade può essere utilizzata entro 24 ore se conservata a temperatura compresa tra 2°C e 8°C.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperature comprese tra 2°C e 8°C. Non congelare.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Remicade viene fornito sotto forma di polvere liofilizzata (100 mg di infliximab) in flaconcini di vetro monouso (Tipo I), provvisti di tappi in gomma e ghiera in alluminio, protetti da un cappuccio in plastica. Remicade è disponibile in confezioni da 1, 2 o 3 flaconcini.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

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

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

3. Diluire a 250 ml il volume totale della dose di soluzione ricostituita di Remicade utilizzando una soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% p/v per infusione. Ciò può essere effettuato prelevando un volume di soluzione di cloruro di sodio allo 0,9% p/v, dal flacone di vetro o dalla sacca per infusione da 250 ml, pari al volume di Remicade ricostituito. Aggiungere lentamente il volume totale di soluzione ricostituita di Remicade al flacone o alla sacca per infusione da 250 ml. Mescolare delicatamente.

4. Somministrare la soluzione per infusione in non meno di 2 ore (a non più di 2 ml/min). Utilizzare solo un set per infusione con un filtro in linea sterile, non pirogeno, con bassa capacità legante le proteine (diametro dei pori 1,2 micrometri o meno). Poiché non è contenuto nessun conservante, si raccomanda di iniziare la somministrazione della soluzione per infusione endovenosa non appena possibile ed entro 3 ore dalla ricostituzione e diluizione. Se la ricostituzione e la diluizione vengono effettuate in condizioni di asepsi, la soluzione per infusione di Remicade può essere utilizzata entro 24 ore se conservata a temperatura compresa tra 2°C e 8°C. La soluzione non utilizzata non deve essere conservata per un successivo utilizzo.

5. Non sono stati condotti studi sulla compatibilità fisica e biochimica per valutare la somministrazione combinata di Remicade con altri agenti. Non somministrare Remicade in concomitanza ad altri farmaci nella stessa linea endovenosa.

6. Prima della somministrazione, controllare visivamente il farmaco per accertarsi dell'assenza di particelle o di scolorimento. Se si osservano particelle opache, scolorimento o particelle estranee, non utilizzarle.

7. La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Centocor B.V.
Einsteinweg 101
2333 CB Leiden
Olanda

8. NUMERO(I) DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

13 agosto 1999.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO