

▼ 本藥品必須接受進一步監測。如此一來，將能夠快速發現新的安全性資訊。專業醫護人員必須通報任何可疑的不良反應。

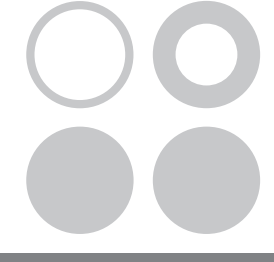
類希瑪[®]

限由醫師使用

Remsima[®]

Infliximab 100 mg

本品Remsima為Remicade的生物相似性藥品





HEALTHCARE



CELLTRION™

1. 藥品名稱
 輸注溶液用Remsima 100 mg濃縮粉劑

2. 定性與定量組成
 每小瓶含100 mg的infliximab*。調配後每mL含10 mg的infliximab。*Infliximab是透過重组DNA技術，從小鼠融合瘤細胞中製造的嵌合人類-類小鼠IgG1單株抗體。詳細賦型劑內容，請見第6.1節。

3. 劑型
 輸注溶液用濃縮粉劑
 粉劑呈白色。

4. 臨床特性

4.1 適應症

- 克隆氏症：適用於對傳統治療無效之成人中度至重度活動性克隆氏症，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解；適用於對傳統治療(含抗生素、引流與免疫抑制劑)反應不佳之成人活動性反應性克隆氏症
- 小兒克隆氏症：適用於對皮質類固醇及免疫調節劑(immunomodulators)反應不佳之小兒(6-17歲)中度至重度活動性克隆氏症，可減輕症狀與徵兆及誘導與維持臨床緩解。
- 潰瘍性結腸炎：適用於皮質類固醇和6-mercaptopurine(6-MP)或azathioprine (AZA)等傳治療無效、無法耐受或有醫療禁忌之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎成人病人。
- 小兒潰瘍性結腸炎：適用於對皮質類固醇和6-mercaptopurine (6-MP)或azathioprine (AZA)等傳統治療無效、無法耐受或有醫療禁忌之中度至重度活動性潰瘍性結腸炎小兒(6-17歲)病人。
- 類風濕性關節炎：與methotrexate併用，減輕中度到重度活動性疾病病人的徵兆及症狀，抑制結構性損傷的惡化，經HAQ-D1量表評估，可改善日常生活功能。
- 僵直性脊椎炎：減輕活動性疾病病人的徵兆及症狀。

4.2 劑量與給藥方式

必須由合格醫師(具有診斷與治療發炎性腸道疾病)開始與監督Remsima治療。Remsima應以靜脈輸注方式給予。應由接受過偵測任何輸注相關問題訓練的合格專業醫護人員，給予Remsima輸注。應提供接受Remsima治療的病人藥物仿單與專用的警示卡。

在接受Remsima治療期間，其他併用療法，如：皮質類固醇與免疫抑制劑的治療，應將最佳化。

用法用量
成人(≥ 18歲)
類風濕性關節炎(RA)
與methotrexate併用，在第0、2和6週時給予3 mg/kg，之後每8週給藥一次。對於一些病人增加至10 mg/kg，或每4週給藥一次可能會有助助，但增加劑量或給藥頻率可能會增加嚴重感染的風險。若增加劑量至10 mg/kg，給藥頻率為每8週一次；若增加頻率至每4週一次，給藥劑量仍為3 mg/kg。
中度至重度活動性克隆氏症
先以靜脈輸注方式給予5 mg/kg的劑量，然後在第1次輸注後2週，再投予5 mg/kg的劑量。若施打2劑後，病人仍無反應，即不應再接受infliximab的治療。目前可得의資料不支持讓最初輸注後6週內反應不佳的病人，繼續接受infliximab的治療。

針對有反應的病人，可用以取代持續治療的其他療法包括：

- 維持療法：最初劑量後6週另外輸注5 mg/kg的劑量，然後每8週輸注1次。雖然缺少比較資料，但一開始對5 mg/kg的劑量有反應，但後來不再有反應的病人有限資料顯示，部分病人在劑量調升後，可能再次出現反應(請見第5.1節)。針對調整劑量後仍未顯示治療效益的病人，應審慎再次考慮是否該其繼續接受治療。

形成瘻管的活動性克隆氏症
先以靜脈輸注方式給予5 mg/kg的劑量，然後在第1次輸注後的第2週與第6週再投予5 mg/kg的劑量。若施打3劑後，病人仍無反應，即不應再接受infliximab的治療。
針對有反應的病人，可用以取代持續治療的其他療法包括：

- 維持療法：每8週另外輸注5 mg/kg的劑量。

雖然缺少比較資料，但一開始對5 mg/kg的劑量有反應，但後來不再有反應的病人有限資料顯示，部分病人在劑量調升後，可能再次出現反應(請見第5.1節)。針對調整劑量後仍未顯示治療效益的病人，應審慎再次考慮是否該其繼續接受治療。

以克隆氏症而言，於疾病的徵兆與症狀再次出現時，重新給藥的經驗有限，而且缺乏取代持續治療其他療法的效益/風險比較資料。

潰瘍性結腸炎
先以靜脈輸注方式給予5 mg/kg的劑量，然後在第1次輸注後的第2週及第6週再靜脈輸注5 mg/kg的劑量，然後每8週輸注1次。
目前可得의資料顯示，通常會在治療14週(也就是3劑內)，會出現臨床反應。針對這段期間內仍未顯示治療效益的病人，應審慎再次考慮是否該其繼續接受治療。

僵直性脊椎炎
在第0、2和6週時給予5 mg/kg之後每6週給藥。
特殊族群
年紀較老之人(≥ 65歲)
尚未針對年紀較大的病人，進行Remsima的研究。臨床試驗中並未觀察到重大年齡相關的副作用或分佈量差異。不需要調整劑量(請見第5.2節)。有關Remsima用於年長病人的進一步安全性資訊，請見第4.4與4.8節。
腎臟及/或肝臟功能受損
尚未針對這些病人族群，研究過Remsima。無法就劑量方面給予相關建議(請見第5.2節)。

兒童族群
克隆氏症(6至17歲)
先以靜脈輸注方式給予5 mg/kg的劑量，然後在第1次輸注後的第2週及第6週再靜脈輸注5 mg/kg的劑量，然後每8週輸注1次。目前可得의資料不支持讓治療一開始10週內反應不佳的兒童與青少年，繼續接受infliximab的治療(請見第5.1節)。間隔給藥的時間縮短至少於8週的病人，可能有較高的風險出現不良反應。尚未針對年紀未滿6歲的克隆氏症兒童病人，研究過Remsima的安全性與療效。第5.2節說明目前可得의藥動學資料，但此針對年齡未滿6歲的兒童，無法就用法用量給予建議。

潰瘍性結腸炎(6至17歲)
先以靜脈輸注方式給予5 mg/kg的劑量，然後在第1次輸注後的第2週及第6週再靜脈輸注5 mg/kg的劑量，然後每8週輸注1次。目前可得의資料不支持讓治療一開始8週內反應不佳的兒童病人，繼續接受infliximab的治療(請見第5.1節)。尚未針對年紀未滿6歲的潰瘍性結腸炎兒童病人，研究過Remsima的安全性與療效。第5.2節說明目前可得의藥動學資料，但是針對年齡未滿6歲的兒童，無法就用法用量給予建議。

僵直性脊椎炎
尚未建立使用infliximab治療年紀未滿18歲的兒童與青少年僵直性脊椎炎病人的安全性與療效。第5.2節說明目前可得의資料，但無法針對用法用量給予建議。

幼年類風濕性關節炎
尚未建立使用infliximab治療年紀未滿18歲的兒童與青少年幼年類風濕性關節炎病人的安全性與療效。第5.2節說明目前可得의資料，但無法針對用法用量給予建議。

腎臟及/或肝臟功能受損
尚未針對這些病人族群，研究過Remsima。無法就劑量方面給予相關建議(請見第5.2節)。

給藥方式
應以2小時，以靜脈輸注的方式給予Remsima。所有完成Remsima輸注的病人都必須在輸注後，接受至少1至2小時的觀察，觀察是否出現急性輸注相關反應。急救設備，如腎上腺素、抗組織胺、皮質類固醇與人工氣管等均應備妥。病人應先接受如抗組織胺、氫化可的松(hydrocortisone)及/或paracetamol的治療，且可減緩輸注速度，以降低輸注相關風險，特別是之前曾發生輸注相關反應(請見第4.4節)。

有關製備與給藥指示，請見6.6節。

4.3 禁忌症

曾對infliximab、其他小鼠蛋白質或6.1節所列任何賦型劑出現過敏反應的病人(請見4.8節)。有結核病或其他重度感染(如：敗血症、腫瘍與伺機性感染)的病人(請見4.4節)。有中度或重度心臟衰竭(紐約心臟協會[NYHA]第III/IV級)的病人(請見4.4與4.8節)。

4.4 特殊警語及使用注意事項

為了改善生物醫藥品的追溯性，應在病人檔案清楚記錄(或陳述)給予的產品商標與批號。

輸注反應與過敏反應
Infliximab與急性輸注相關反應有關，包括過敏性休克與遲發性過敏反應(請見4.8節)。可能會在輸注期間(開始輸注後幾秒)內出現急性輸注反應，包括過敏性休克(anaphylactic shock)。發生急性輸注反應時，應立即中斷輸注。急救設備，如腎上腺素、抗組織胺、皮質類固醇與人工氣管等均應備妥。病人可事先接受受諸如抗組織胺、氫化可的松(hydrocortisone)及/或paracetamol等治療，預防輕微的暫時性作用。

病人可能產生infliximab抗體，與輸注反應發生頻率增加有關。輸注反應中只有少部分屬於嚴重過敏反應。已觀察到產生infliximab抗體與持續反應時間減少之相關性。併用免疫調節劑與infliximab抗體的發生率降低有關，且可減少輸注反應的頻率。併用免疫調節劑療法的影响對於每次發作而接受治療的病人來說，比接受維持療法的病人更加重要。在接受infliximab治療前或治療期間停用免疫抑制劑的病人產生這些抗體的風險較高。無法保證能從血清檢體中檢輸出infliximab抗體。若發生嚴重反應，必須提供病人症狀治療，且不得再輸注Remsima(請見4.8節)。

臨床試驗中曾通報過遲發性過敏反應。目前可得의資料顯示中斷Remsima的時間越長，出現遲發性過敏反應的風險越高。應建議病人在出現任何遲發性不良事件時立即就醫(請見4.8節)。若病人經過一段長時間後重新接受治療，則必須密切監測是否出現遲發性過敏的徵兆與症狀。

感染
必須在接受Remsima治療前、治療期間與治療後，密切監測病人是否出現感染(包括結核病)。因為人體清除infliximab所需時間可能長達6個月，所以在這段期間內應持續監測。若病人出現嚴重感染或敗血症，即不應繼續Remsima治療。

考慮使用Remsima於慢性感染或有復發型感染病史的病人時應小心，包括併用免疫抑制療法。應視需要建議病人避免暴露於可能的感染風險因子。
腫瘤壞死因子α（TNFα)會緩解發炎、調整細胞的免疫反應。實驗資料顯示TNFα對於清除細胞內感染相當重要。臨床經驗顯示，部分接受infliximab治療的病人，其對抗感染的宿主防衛能力降低。應注意的是，抑制TNFα可能會隱藏感染症狀(如：發燒)，及早發現嚴重感染的非典型臨床表徵與罕見、不尋常感染的典型臨床表徵，對於是否能夠儘可能減少延遲診斷與治療相當重要。

使用TNF阻斷劑的病人比較容易出現嚴重感染。
已在接受infliximab治療的病人中觀察到結核病、細菌感染(包括敗血症與肺炎)、侵入型黴菌、病毒與其他伺機性感染。這些感染部分具致命性，最常通報且死亡率> 5%的伺機性感染包括肺囊蟲症(pneumocystosis)、念珠菌感染、李斯特菌症與鉅菌症。

接受Remsima治療期間出現新感染的病人應接受密切監測和進行完整的診斷評估。若病人出現新的嚴重感染或敗血症，即應停止給予Remsima，且應開始接受相關微生物或抗真菌療法，直到感染獲得控制為止。

結核病(請參閱風險管理計畫)
曾通報過接受infliximab治療的病人感染活動性結核病。應注意的是，在這些通報案例中，絕大多數屬於肺外結核病，為局部或瀰漫性疾病。

開始接受Remsima治療前，所有病人都必須接受活動性與非活動性的(潛伏性)結核病評估。此評估應包含詳細的醫療病史與個人結核病史，或之前是否可能接觸過結核病與之前及/或目前是否接受免疫抑制療法等等。應針對所有病人(得適用當地建議)進行適當的篩選檢測(即：結核菌素皮膚檢測與胸膈X光檢查)。建議將這些檢測的執行過程記錄在病人的警示卡內。提醒開立處方的主治醫師結核菌素皮膚檢測結果的風險，特別是重症或免疫功能受損的病人。

若診斷出罹患活動性結核病，即不得開始Remsima療法(請見4.3節)。
若懷疑罹患潛伏性結核病，應諮詢具有治療結核病專業能力的醫師。遇到下列所述情況時，應非常審慎地考慮Remsima療法的效益風險平衡。
若診斷出罹患非活動性的(潛伏性)結核病，在開始Remsima療法前應根據當地建議先開始抗結核病治療，以治療潛伏性結核病。

針對帶有結核病多個或明顯風險因子，且潛伏性結核病檢測結果呈陰性的病人，應考慮在開始Remsima療法前，先接受抗結核病治療。
針對以前曾罹患潛伏性或活動性的結核病，但無法確認其是否接受過適當療程的病人，在開始Remsima療法前，亦應考慮先接受抗結核病治療。
曾有治療潛伏性結核病後使用infliximab卻又發生活動性結核病的案例報告。
應告知所有病人在Remsima治療期間或治療結束後，若出現可疑的結核病徵兆/症狀(如持續咳嗽、衰弱/體重下降、低熱不退等)時就醫。

侵入型黴菌感染

針對接受Remsima治療的病人，若他們出現嚴重的全身性疾病，應懷疑其發生侵入型黴菌感染，如：黴菌症、念珠菌感染、肺囊蟲症、組織漿菌症、球孢子菌病或芽生菌病(blastomycosis)，且應針對這些病人儘早諮詢具有診斷與治療侵入型黴菌感染專業能力的醫師。
侵入型黴菌感染可能屬於傳播型疾病而非局部型疾病。部分活動性感染病人的抗原與抗體檢測可能呈陰性。在執行診斷的過程中，也應考慮適當的抗黴菌經驗療法，並將重度黴菌感染與抗菌藥物風險列入考慮。
針對曾居住住在或到侵入型黴菌感染(如：組織漿菌症、球孢子菌病或芽生菌病)盛行的地區旅遊的病人，在開始Remsima療法前，應先審慎考慮Remsima治療的效益與風險。

形成瘻管的克隆氏症

形成瘻管且瘻管急性化膿的克隆氏症病人，在排除可能的感染源(尤其是膿腫)之前，不得開始Remsima療法(請見4.3節)。

B型肝炎(HBV)重新活化(請參閱風險管理計畫)
接受TNF拮抗劑(包括infliximab)治療的病人曾發生B型肝炎重新活化的案例，因為這類病人是該病毒的慢性帶原者。部分案例後來導致死亡。
在開始接受Remsima治療前，應先檢測病人是否出現HBV感染。針對HBV感染呈陽性反應的病人，建議先諮詢具有治療B型肝炎專業能力的醫師。應密切監測剛接受Remsima治療的HBV帶原者在接受治療期間以及停止治療後幾個月內，是否出現活動性HBV感染的徵兆與症狀。目前並無併用抗病毒療法與TNF拮抗劑治療HBV帶原者，以避免HBV重新活化的足夠資料。針對出現HBV重新活化的病人，應停止Remsima療法，並開始有效的抗病毒療法伴隨適當的支持性治療。

肝腫事件

曾在infliximab上市後觀察到極罕見的黃疸症與無傳染性的肝炎，其中部分帶有自體免疫肝炎的特點。曾發生零星的肝腫衰竭案例導致肝臟移植或死亡。應評估出現肝臟功能不全症狀或徵兆的病人是否有肝腫受損的情形。若黃疸及/或ALT升高幅度≥ 5倍正常值上限，即應停用Remsima，應該針對該異常現象進行完整的研究。

同時給予TNF-α抑制劑與anakinra
曾在臨床試驗中同時使用anakinra與另一種TNFα阻斷劑etanercept時，觀察到嚴重的感染與嗜中性白血球減少症，而且相較於etanercept單一療法，並未展現額外的臨床效益。基於併用etanercept與anakinra治療時觀察到的不良事件，我們可以推斷併用anakinra與其他種TNFα阻斷劑時，也可能出現類似的毒性。因此，不建議併用Remsima與anakinra。

同時給予TNF-α抑制劑與abatacept
已在臨床試驗中發現，同時投予TNF拮抗劑與abatacept相較於單獨使用TNF拮抗劑，會增加感染(包括嚴重感染)的風險，而且並無額外的臨床效益。因此，不建議併用Remsima與abatacept。

與其他生物治療藥物同時投予
關於併用infliximab與其他生物治療藥物與使用infliximab單獨治療相同的病症方面，並無充分的資訊。因為可能增加感染風險與其他可能的藥理交互作用，所以不建議併用infliximab與這些生物治療藥物。

生物DMARDs之轉換治療

從第一個生物製劑改為另一個生物製劑治療時應小心，並且應監測病人的情況，因為重疊的生物作用可能進一步增加不良事件(含感染)的風險。

接種疫苗

若可能，建議病人在開始Remsima治療之前，應根據當時最新的疫苗接種規範完成所有的疫苗接種。使用infliximab的病人可以同時接種疫苗，但活菌疫苗除外(請見第4.5和4.6節)。
在infliximab 原開發展的ASPIR試驗90位患有類風濕性關節炎的成人病人子集中，包括methotrexate加上安慰劑 17位，methotrexate加上infliximab 3 mg/kg 27位及methotrexate加上infliximab 6 mg/kg 46位，每個治療組別中有類似比例的病人對多價肺炎鏈球菌疫苗反應增加2倍，顯示Remicade不會干擾T細胞非依賴性体液免疫反應。然而，由已發表的中對各種適應症(例如類風濕性關節炎、乾癬、克隆氏症)的試驗顯示，使用文獻TNF療法(包括infliximab)治療期間接種非活菌疫苗，其相較未接受抗TNF療法的病人可能產生較低的免疫反應。

活菌疫苗/治療用感染性藥物
在針對接受抗TNF療法的病人對於活菌疫苗接種的反應，或因為活菌疫苗而造成次發性感染傳播的資料有限。使用活菌疫苗可能導致感染，包括瀰漫性感染。因此，建議使用Remsima時不要併用活菌疫苗(包括BCG)。曾有胎兒於子宮內接觸infliximab，又於出生後立即施打卡介苗（BCG）而引起瀰漫性BCG感染的致死案例。若胎兒於子宮內曾接觸infliximab，建議出生後等待六個月再施打卡介苗（參見4.6節）。含有減毒細菌的其他治療用感染性藥物（例如，用於治療瘧疾的BCG膀胱灌注）也可能導致臨床感染，包括播散性感染。治療用感染性藥物不應與Remsima同時給予。

自體免疫過程

抗TNF療法所引起的TNFα相對不足可能引發自體免疫過程。若病人在接受Remsima治療後，出現可能代表類狼瘡症狀的症狀，且雙脫DNA抗體呈陽性，即不得繼續接受Remsima的治療(請見4.8節)。

神經事件

使用TNF阻斷劑(包括infliximab)與新出現或臨床症狀的惡化及/或放射學佐證的中樞神經系統脫髓鞘疾患有關，包括多發性硬化症與週邊脫髓鞘疾患(如Guillain-Barré症候群)。針對病人已有或最近才出現脫髓鞘疾患的病人，應於開始Remsima療法前，審慎評估抗TNF治療的效益與風險。出現這些疾患時應考慮停用Remsima。

惡性腫瘤與淋巴瘤增生疾患

在針對TNF阻斷劑所做的臨床試驗對照部分，相較於對照組的病人，曾於接受TNF阻斷劑治療的病人中，觀察到更多惡性腫瘤(含淋巴瘤)的案例。針對所有取得許可的適應症所做的infliximab臨床試驗期間，一般族群中接受infliximab治療的病人發生淋巴瘤的機率高於預期，但是發生淋巴瘤仍屬罕見。上市後曾通報過接受TNF拮抗劑治療的病人出現白血病的案例。

在一項評估使用infliximab於罹患中度至重度慢性阻塞性肺部疾病(COPD)的探索性臨床試驗中，相較於對照組病人，接受infliximab治療的病人通報更多的惡性腫瘤案例。通報的病人都有大量抽菸的記錄。因此，考慮治療因大量抽菸而使惡性腫瘤風險增加的病人時應小心。

目前所知，無法排除接受TNF阻斷劑治療的病人出現淋巴瘤或其他惡性腫瘤的風險(請見4.8節)。考慮使用TNF阻斷療法治療有惡性腫瘤病史的病人，或考慮讓出現惡性腫瘤的病人繼續接受治療時應小心。
用於乾癬病人或曾接受過長期免疫抑制劑治療或長時間PUVA治療的病人時也應小心。
接受TNF阻斷劑(含上市後的infliximab)治療(開始治療時年齡≤< 18歲)的兒童、青少年與年輕成人(最大22歲)曾通報過急性腫瘤，其中有些導致死亡。其中大約一半的案例為淋巴瘤。其他案例則包含各種不同的惡性腫瘤，及通常與免疫抑制有關的罕見惡性腫瘤。無法排除接受TNF阻斷劑治療的病人出現惡性腫瘤的風險。
上市後接受TNF阻斷劑(包括infliximab)治療的病人曾通報過罕見的肝脾T細胞淋巴瘤(HSTCL)的案例。這類型的T細胞淋巴瘤疾病進展很快，而且通常會導致死亡。上述infliximab案例大都發生在克隆氏症或潰瘍性結腸炎病人，且絕大多數的案例是青少年或年輕成年男性。這些病人都曾併用AZA或6-MP與infliximab（同時使用或使用infliximab後立即使用AZA或6-MP）。應審慎考量併用AZA或6-MP與infliximab時可能的風險。無法排除接受Remsima治療的病人出現肝脾T細胞淋巴瘤的風險(請見4.2與4.8節)。

接受TNF阻斷劑(包括infliximab)治療的病人曾通報過黑色素瘤與Merkel氏細胞癌(請見4.8節)。因此建議定期接受皮膚檢查，特別是有皮膚癌風險因子的病人。

一項以瑞典國家健康登錄資料執行的群體回溯性世代研究，發現相較於未使用生物製劑的病人或一般族群(包括60歲以上之婦女)，使用infliximab治療類風濕性關節炎將增加婦女子宮頸癌的發生率。使用Remsima治療的婦女(包括60歲以上之婦女)，應定期接受子宮頸癌篩檢。

異常增生或大腸癌風險較高的潰瘍性結腸炎病人(例：長期有潰瘍性結腸炎或原發性硬化性膽管炎病人)或之前曾異常增生或罹患大腸癌的病人都應在接受治療前，及其疾病存在期間定期接受異常增生的篩檢。此篩檢評估應根據當地建議，包含大腸鏡與切片檢查。根據目前的資料，仍不清楚infliximab治療是否會影響異常增生或大腸癌的風險(請見4.8節)。

因為尚未建立新診斷出異常增生的病人接受infliximab治療增加罹癌風險的可能性，所以應審慎檢視個別病人的風險與效益，並考慮是否應該停止治療。

心臟衰竭

使用Remsima於患有輕度心臟衰竭(NYHA第I/II級)的病人時應小心。應密切監測病人，出現新的心臟衰竭症狀或既有症狀惡化的病人不得繼續接受Remsima治療(請見4.3與4.8節)。

血液反應

接受TNF阻斷劑(包括infliximab)治療的病人曾通報過全球減少症、白血球減少症、嗜中性白血球減少症與血小板減少症。應建議所有病人在出現可能是血液惡病質(lood dyscrasias)的徵兆與症狀(如：持續發燒、瘀血、出血、蒼白)時立即就醫。針對確認出現明顯血液異常的病人，應考慮停止Remsima療法。

其他

Infliximab用於治療已經完成手術(包括關節置換術)的病人的安全性資料有限。若計畫進行手術，應考慮infliximab半衰期很長的特性。針對需要在接受Remsima治療期間動手術的病人，應密切監測是否出現感染，並應採取適當的行動。

對於克隆氏症的治療沒有反應可能表示存在固定的纖維化狹窄，可能需要動手術。目前可得の資料顯示，infliximab不會讓狹窄惡化或導致狹窄。

特殊族群

年紀較老之人(≥ 65歲)

在infliximab治療的病人中，年滿65歲者比年紀未滿65歲者更容易發生嚴重感染。其中有些導致死亡。治療年老人病時應特別注意感染的風險(請見4.8節)。

兒童族群

感染

臨床試驗中，兒童病人通報的感染案例高於成人病人(請見4.8節)。

疫苗

因此，若可能，建議在開始Remsima療法前，先讓兒童病人完成目前疫苗接種規範規定的所有疫苗接種。使用Remsima的兒童病人可以同時接種疫苗，但活菌疫苗除外(請見第4.5和4.6節)。

惡性腫瘤與淋巴瘤增生疾患

接受TNF阻斷劑(含上市後的infliximab)治療(開始治療時年齡≤ 18歲)的兒童、青少年與年輕成人(最大22歲)曾通報過惡性腫瘤，其中有些導致死亡。其中大約一半的案例為淋巴瘤。其他案例則包含各種不同的惡性腫瘤，及通常與免疫抑制有關的罕見惡性腫瘤。無法排除接受TNF阻斷劑治療的兒童與青少年出現惡性腫瘤的風險。

上市後接受TNF阻斷劑(包括infliximab)治療的病人曾通報過罕見的肝脾T細胞淋巴瘤的案例。這類型的T細胞淋巴瘤疾病進展很快，而且通常會導致死亡。上述infliximab案例大都發生在克隆氏症或潰瘍性結腸炎病人，且絕大多數的案例是青少年或年輕成年男性。這些病人都曾併用AZA或6-MP與infliximab（同時使用或使用infliximab後立即使用AZA或6-MP）。應審慎考量併用AZA或6-MP與infliximab時可能的風險。無法排除接受Remsima治療的病人出現肝脾T細胞淋巴瘤的風險(請見4.8節)。

鈉含量

每劑Remsima含有少於1 mmol的鈉(23 mg)。然而，Remsima須以9 mg/mL (0.9%) 輸注用氯化鈉溶液稀釋。對於須控制鈉攝入量的病人，應考慮此點(請見第6.6節)。

4.5 與其他藥品的交互作用以及其他形式的交互作用

目前尚未進行任何交互作用研究。

針對克隆氏症病人，併用methotrexate與其他免疫調節劑可減少infliximab抗體的形成，同時增加infliximab的血藥濃度。但因為用以執行infliximab與其抗體血清分析的方法有其限制，所以無法確定分析的結果。皮質類固醇、抗生素(metronidazole或ciprofloxacin)及氨基水楊酸對於infliximab藥動學的影響似乎未達臨床相關程度。

不建議併用Remsima與其他生物治療藥物(包括anakinra與abatacept)治療Remsima的適應症(請見4.4節)。建議不要同時施打活菌疫苗與Remsima。若胎兒曾於子宮內接觸infliximab，建議出生後等待六個月再施打卡介苗（參見4.4節）。

建議不要同時使用治療用感染性藥物與Remsima（請見第4.4節）。應避免併用tocilizumab與生物性疾病調節抗風濕藥物(DMARDs)如TNF拮抗劑(包括Remsima)，因為會增加免疫抑制和提高感染的風險。

對於正接受受質CYP450受質且治療指數狹窄藥物的患者，在開始或停用Remsima時，建議監測藥物效用(例如Wafarin)或藥物濃度(例如：cyclosporine或theophylline)，且個別藥物的劑量可視需要進行調整。

4.6 生育、懷孕與授乳

具有生育能力的女性

具有生育能力的女性必須採取適當的避孕方式以避免懷孕，並持續至接受最後一劑Remsima治療後至少6個月。

懷孕

從懷孕期間暴露於infliximab的女性所收集已知結果之適量前瞻性資料，包括懷孕一開始3個月暴露於該藥物之中的有限資料(大約1100名)，並未顯示對懷孕結果會造成非預期的影響。根據北歐的一項觀察性研究，與僅暴露於免疫調節劑和/或皮質類固醇的婦女(6,460位懷孕者)相較，在懷孕期間暴露於infliximab的婦女(有或無併用免疫調節劑/皮質類固醇，270位懷孕者)中觀察到下列項目的風險增加(OR，95%信賴區間；p值)：胎盤區隔(1.50，1.14-1.96；p = 0.0032)、早產(1.48，1.05-2.09；p = 0.024)、小於胎齡(2.79，1.54-5.04；p = 0.0007)和低出生體重(2.03，1.41-2.94；p = 0.0002)。這些結果中，暴露於infliximab的潛在意義和/或潛在疾病的嚴重度仍不清楚。
因為本品對TNFα會產生抑制作用，所以在懷孕期間使用infliximab可能影響新生兒正常的免疫反應。在一項發育毒性試驗中，小鼠使用會選擇性抑制小鼠TNFα功能作用的類似抗體，並未發現母體毒性、胚胎毒性或致畸胎性(請見5.3節)。

目前可得の臨床經驗太有限，以致於無法排除相關風險。也因此不建議於懷孕期間使用infliximab。Infliximab會通過胎盤，曾在懷孕期間接受infliximab治療的女性，其出生長達6個月的新生兒血清中偵測到infliximab，可能因此增加這些新生兒的感染風險。所以不建議在母體於懷孕期間接受最後一劑infliximab治療後6個月內，針對於母體內曾接觸到infliximab的嬰兒施打活菌疫苗(請見4.4與4.5節)。也曾通報顆粒性白血球缺乏症案例(請見第4.8節)。

哺乳

目前仍不清楚在攝取後，infliximab是否會分泌至人類乳汁或全身性吸收。因為人類免疫球蛋白會分泌至乳汁，所以在接受Remsima治療後至少6個月，女性不得餵食母乳。

生育

目前臨床前的資料仍不足以針對infliximab是否會影響生育力以及整體的生育功能下結論(請見5.3節)。

4.7 對駕駛及使用機械能力的影響

Remsima可能會對開車能力與使用機器的能力造成些許的影響。病人可能會在使用Remsima後出現頭暈症狀(請見4.8節)。

4.8 不良反應

安全性概況摘要

上呼吸道感染是臨床試驗中最常通報的藥物不良反應(ADR)，出現於25.3%接受infliximab治療的病人與16.5%的對照組病人。Infliximab曾經過驗過與使用TNF阻斷劑相關的最嚴重ADR：包括HBV重新活化、CHF、嚴重感染(包括敗血症、伺機性感染與TB)、血清病(遲發性過敏反應)、血液反應、全身紅斑性瘡癩/類狼瘡症候、脫髓鞘疾患、肝腫事件、淋巴瘤、HSTCL、腸道或肛門周圍膿腫(克隆氏症)與嚴重輸注反應(請見4.4節)。

不良反應列表

根據臨床試驗中以及上市後通報的不良反應(其中有些導致死亡)，表1列出ADR。在器官系統類別內，不良反應是按照下列分類頻率列出：非常常見(≥ 1/10)；常見(≥ 1/100至< 1/10)；不常見(≥ 1/1,000至< 1/100)；罕見(≥ 1/10,000至< 1/1,000)；極罕見(< 1/10,000)；未知(無法根據現有資料進行預估)。在每個頻率組別內，不良作用是按按照嚴重性遞減呈現。

表1 臨床試驗與上市後通報的不良反應	
感染及寄生	
非常常見：	病毒感染(如：流行性感宮、鉅疹病毒感染)。
常見：	細菌感染(如：敗血症、蜂窩性組織炎、膿腫)。
不常見：	結核病、黴菌感染(如：念珠菌感染)。
罕見：	惡性癌、伺機性感染(如：侵入型黴菌感染[肺囊蟲症、組織漿菌症、麴菌症、球孢子菌病、隱球菌病、芽生菌病等)、細菌感染(非典型分枝桿菌病、李斯特菌症、沙門氏菌病)與病毒感染(巨細胞病毒等)、奇生蟲感染、B型肝炎重新活化。
未知：	疫苗突破感染(vaccine breakthrough infection)(胎兒於子宮內接觸infliximab後)*。
良性、惡性與未載明腫瘤(包括囊腫與息肉)	
罕見：	淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤、何杰金氏疾病、白血血、黑色素瘤、子宮頸癌。
未知：	肝脾T細胞淋巴瘤(主要出現於罹患克隆氏症與潰瘍性結腸炎的青少年與年輕成人)、Merkel氏細胞癌。
血液和淋巴系統異常	
常見：	嗜中性白血球減少症、白血球減少症、貧血、淋巴瘤病變。
不常見：	血小板減少症、淋巴瘤減少症、淋巴球

不常見：罕見：	大疱疹、甲瘡、皮脂瘻、玫瑰斑、皮膚乳突瘤、角化過度、異常的皮膚色素沈澱。毒性表皮溶解、史蒂文-強生症候群、多形性紅斑、癬病、線性IgA水疱症(linear IgA bullous dermatosis)。
未知：	肺炎狀症狀惡化。
肌肉骨骼及結締組織疾病	
常見：	關節痛、肌肉痛、背痛。
腎臟及泌尿疾病	
常見：	尿道感染。
不常見：	腎孟腎炎。
生殖系統與胸部疾患	
不常見：	陰道炎。
全身性障礙和投藥部位症狀	
非常常見：	輸注相關反應、疼痛。
常見：	胸痛、疲累、發燒、注射部位反應、發冷、水腫。
不常見：	癒合不良。
罕見：	肉芽腫病變。
調查研究	
不常見：	自體抗體陽性反應。
罕見：	補體因子異常。

* 包括牛分枝桿菌感染（瀰漫性BCG感染），見第4.4節

輸注相關反應
在臨床試驗中，輸注相關反應定義為任何在輸注過程中或在輸注後1小時內發生的不良事件。在第3期臨床試驗中，有18%接受infliximab治療的病人出現輸注相關反應，而接受安慰劑治療的病人只有5%出現。整體而言，相較於接受infliximab併用免疫調節劑治療的病人，接受infliximab單一療法的病人出現輸注相關反應的比例較高。大約有3%病人因為輸注相關反應而停止治療，且所有病人都在接受或未接受治療下復原。接受infliximab治療，且截至第6週為止的導入期間出現輸注反應的病人中，有27%在維持期間，亦即第7週至第54週，出現輸注反應。導入期間沒有出現輸注反應的病人中，有9%於維持期間出現輸注反應。
在infliximab原開發廠於類風濕性關節炎病人的臨床研究（ASPIRE）中，首次輸注給藥時間為2小時以上若病人沒有嚴重的輸注反應，後續輸注的時間可縮短至不低於40分鐘。 在該試驗中，66%的病人（1040位中的686位）接受至少一次輸注時間90分鐘或更短時間的治療；44%的病人（共1040位中的454位）接受至少一次輸注時間60分鐘或更短時間的治療。接受infliximab縮短輸注時間的病人中，輸注反應的發生率為15%，嚴重輸注反應發生率為0.4%。
在infliximab原開發廠針對克隆氏症病人所做的一項試驗（SONIC）中，有16.6%（27/163）接受infliximab單一療法的治療的病人，5%（9/179）接受infliximab併用AZA的病人以及5.6%（9/161）接受AZA單一療法的病人出現輸注相關反應。有1位接受infliximab單一療法的病人出現嚴重輸注反應(< 1%)。上市後的使用經驗顯示，類過敏反應的案例(包括喉嚨/咽喉水腫與嚴重的支氣管痙攣及抽搐)與給予infliximab有關。也曾通報過infliximab輸注過程中或輸注完後2小時內發生暫時性視力喪失與心肌缺血/梗塞的極罕見案例(請見4.4節)。

再次給予infliximab輸注反應
在infliximab原開發廠一項針對中度至重度乾癬病人的臨床試驗，目的在於比較長期維持療法與疾病發作後再採用Remicade誘導療程(在0、2和14週時，最多輸注4次)進行再治療的療效和安全性。病人並未接受其他免疫抑制劑治療。再治療組中有4％（8/219）的病人出現嚴重的輸注反應，而接受維持療法治的病人則小於1％（1/222）。大多數嚴重的輸注反應發生在第2週的第二次輸注期間。先前維持治療的最後一劑和再次導入治療的第一劑間隔為35至231天。症狀包括但不限於呼吸困難、荨麻疹、臉部水腫和低血壓。所有個案停止Remicade和/或開始其他治療而能完全緩解上述徵兆和症狀。

遲發性過敏
臨床試驗中，遲發性過敏反應並不常見，即使出現，也都是在接受停止使用infliximab未滿1年內出現。在infliximab原開發廠乾癬試驗中，遲發性過敏反應發生於治療過程的早期。徵兆和症狀包括伴有發熱和/或皮疹的肌肉痛和/或關節痛，部分病人出現瘙癢、臉部、手部或肩部水腫、舌嚨困難、荨麻疹、喉嚨痛和頭痛。有關併用infliximab超過1年後發覺遲發過敏反應的發生率，並無充分的資料，但是來自臨床試驗的有限資料顯示停用infliximab的時間越久，遲發性過敏的風險越高(請見4.4節)。在infliximab原開發廠一項針對克隆氏症病人重複輸注的31年期臨床試驗（ACCENT I試驗）中，類血清病反應發生率為2.4%。

致免疫性
產生infliximab抗體的病人比較可能(約2至3倍)出現輸注相關反應。併用免疫抑制劑似乎可降低輸注相關反應的發生率。

在使用單劑或多劑1至20 mg/kg infliximab的臨床試驗中，有接受任何免疫抑制療法的病人中14%偵測出infliximab抗體，而未接受免疫抑制療法的病人中有24%。接受維持療法治療的克隆氏症病人中，有3.3%併用免疫抑制劑的病人與13.3%沒有併用免疫抑制劑的病人產生infliximab抗體。只在發病時才接受治療的病人產生抗體的發生率高出達2至3倍。

受限於方法，陰性分析結果無法排除infliximab抗體的存在。部分產生高效價infliximab抗體的病人出現療效降低的跡象。在接受infliximab維持治療且未併用免疫抑制劑的乾癬病人中，大約有28%產生infliximab抗體(請見4.4節：「輸注反應與過敏」)。

感染
在接受infliximab治療的病人中觀察到結核病、細菌感染(包括敗血與肺炎)、侵入性黴菌、病毒與其他伺機性感染。這些感染部分具致命性；最常通報且死亡率> 5%的伺機性感染包括肺囊蟲症、念珠菌感染、李斯特菌症與鉅細胞症(請見4.4節)。

在infliximab原開發廠臨床試驗中，有36%接受infliximab治療的病人因為出現感染而接受治療，而接受安慰劑治療的病人只有25%。

在infliximab原開發廠類風濕性關節炎臨床試驗中，接受infliximab併用methotrexate治療的病人發生包括肺炎在內的嚴重感染的機率高於接受methotrexate單一療法的病人，特別是劑量為6 mg/kg或更高時(請見4.4節)。根據上表中自動通報的資料，感染是最常見的嚴重不良事件。其中有些導致死亡。通報的死亡案例中有將近50%與感染有關。曾通報過結核病的案例，其中有些導致死亡，包括粟粒性結核病與肺外結核病(請見4.4節)。

惡性腫瘤與淋巴瘤發生疾患

曾在infliximab臨床試驗的5,780位接受治療的病人中(代表5,494個病人年)偵測到5個淋巴瘤案例與26個非淋巴瘤的惡性腫瘤案例，而1,600位接受安慰劑治療的病人中(代表941個病人年)並無淋巴瘤，而且只有1個非淋巴瘤的惡性腫瘤。

在針對infliximab所做、為期5年的一項長期安全性追蹤臨床試驗(代表6,234病人年[3,210位病人])中，通報了5個淋巴瘤與38個非淋巴瘤的惡性腫瘤案例。

也在上一市後通報過惡性腫瘤(含淋巴瘤)的案例(請見4.4節)。在一項針對罹患中/度至重度COPD、目前仍抽菸或以前曾抽過菸的病人所做的探索性臨床試驗中，有157位成年病人接受與類風濕性關節炎及克隆氏症治療劑量類似的infliximab劑量治療。其中有9位出現惡性腫瘤，含1個淋巴瘤案例。追蹤期中心位數為0.8年(發生率5.7% [95% CI 2.65%-10.6%]。77位對照組病人有通報1個惡性腫瘤案例(追蹤期中心位數0.8年；發生率1.3% [95% CI 0.03%-7.0%])。絕大多數的惡性腫瘤與肺臟或肺部與頸部有關。

一項群體回顧性世代研究中發現，相較於未使用生物製劑的病人或一般族群(包括60歲以上之婦女)，使用infliximab治療類風濕性關節炎將增加婦女子宮頸癌發生率。此外，上市後接受infliximab治療的克隆氏症與潰瘍性結腸炎病人也曾通報過肝脾T細胞淋巴瘤的罕見案例，其中絕大多數為青少年或年輕成年男性(請見4.4節)。

心臟衰竭

在一項旨在評估infliximab使用於鬱血性心臟衰竭(CHF)時的原開發廠第2期試驗中，曾於接受infliximab治療的病人觀察到心臟衰竭惡化而导致的較高發生率，特別是接受較高劑量10 mg/kg（亦即：高於最大許可劑量2倍）的病人。在這項試驗中，有150位NYHA第III至IV級CHF（左室收縮率≤ 35%）的病人在為期6週內接受3次infliximab（劑量為5 mg/kg、10 mg/kg）或安慰劑的輸注。在第38週時，接受infliximab治療的101位病人中有9位(2位劑量為5 mg/kg，7位劑量為10 mg/kg)死亡，而接受安慰劑治療的49位病人中只有1位死亡。上市後使用infliximab的病人曾通報過心臟衰竭惡化伴隨或無伴隨可辨識的促成因子。上市後也曾通報新出現的罕見心臟衰竭案例，包括之前未知有心血管疾病病人出現心臟衰竭。其中有些病人年紀未滿50歲。

肝膽事件
原開發廠臨床試驗中，曾在接受infliximab治療的病人中觀察到輕度或中度ALT與AST濃度升高的情形，但是並未惡化成重症肝臟受損。曾觀察到ALT升高≥ 5倍正常值(ULN)（請見表2）。接受infliximab治療的病人相較於對照組的病人，有觀察到更高比例的轉胺酶升高情形(ALT/AST常見)，不管是接受infliximab單一療法或與其他免疫抑制劑併用時均如此。大部分轉胺酶異常均屬短暫；但是有少數病人出現了升高時間延長的情況。整體而言，ALT與AST升高的病人都沒有出現症狀，而且在繼續使用或停用infliximab或修正併用療法後，異常的情況都減少或消失。上市後監視發現，接受infliximab治療的病人曾通報過極罕見的黃疸與肝炎，有些具備自體免疫肝炎的特點(請見4.4節)。

適應症	病人數目 ³		追蹤期中位數(週) ⁴		≥ 3倍ULN		≥ 5倍ULN	
	安慰劑	infliximab	安慰劑	infliximab	安慰劑	infliximab	安慰劑	infliximab
類風濕性關節炎 ¹	375	1087	58.1	58.3	3.2%	3.9%	0.8%	0.9%
克隆氏症 ²	324	1034	53.7	54.0	2.2%	4.9%	0.0%	1.5%
兒童克羅氏症	N/A	139	N/A	53.0	N/A	4.4%	N/A	1.5%
潰瘍性結腸炎	242	482	30.1	30.8	1.2%	2.5%	0.4%	0.6%
兒童潰瘍性結腸炎	N/A	60	N/A	49.4	N/A	6.7%	N/A	1.7%
僵直性脊椎炎	76	275	24.1	101.9	0.0%	9.5%	0.0%	3.6%
乾癬性關節炎	98	191	18.1	39.1	0.0%	6.8%	0.0%	2.1%
斑塊型乾癬	281	1,175	16.1	50.1	0.4%	7.7%	0.0%	3.4%

¹ 安慰劑病人接受methotrexate，而infliximab病人接受infliximab與methotrexate。

² 針對克隆氏症所做的2項第3期試驗（ACCENT I與ACCENT II）中，安慰劑病人於試驗一開始即接受5 mg/kg infliximab，之後在維持期則接受安慰劑。隨機分配到安慰劑維持組別、之後改用infliximab的病人入ALT分析中納入infliximab組。針對克隆氏症所做的第3期試驗（SONIC）中，安慰劑病人除了接受安慰劑infliximab輸注外也接受AZA 2.5 mg/kg/day，作為活性對照藥物。

³ 接受ALT評估的病人人數。

⁴ 追蹤期中位數是以接受治療的病人為計算基礎。

抗核抗體(ANA)/抗雙脫DNA(dsDNA)抗體

原開發廠臨床試驗中大約有一半接受infliximab治療的病人，原本在基期ANA呈陰性，但是在試驗期間卻轉成陽性，而接受安慰劑治療的病人只有5分之1如此。大約在1%接受infliximab治療的病人中初次檢測到dsDNA抗體。在接受安慰劑治療的病人則是0%。最後一次評估時，有57%接受infliximab治療的病人抗dsDNA依舊呈陽性。但是狼瘡與類狼瘡症狀的通報仍屬罕見(請見4.4節)。

兒童克隆氏症病人

原開發廠REACH試驗中(請見5.1節)，兒童克隆氏症病人比成人克隆氏症病人更常通報的不良事件如下：貧血(10.7%)、血便(9.7%)、白血球減少症(8.7%)、瀉瀉(8.7%)、病毒感染(8.0%)、嗜中性白血球減少症(6.8%)、骨折(6.8%)、細菌感染(5.8%)與呼吸道過敏反應(5.8%)。其他特殊的考量分述如下：

輸注相關反應
在REACH試驗中，有17.5%接受隨機分配的病人出現1次(含)以上的輸注反應。並無嚴重的輸注反應，且REACH試驗中有2位受試者出現不嚴重的過敏反應。

致免疫性

曾在3位(2.9%)兒童病人中偵測到infliximab抗體的存在。

感染

在REACH試驗中，有56.3%隨機分配接受infliximab治療的受試者通報了感染事件。接受q8週輸注的受試者比接受q12週輸注的受試者更常通報感染事件(分別為73.6%與38.0%)，而q8週維持治療組有3位受試者、q12週維持治療組有4位受試者通報了嚴重的感染事件。最常通報的感染事件為上呼吸道感染和咽喉炎，而最常通報的嚴重感染為膿腫。曾通報3例肺炎(1例嚴重)與2例帶狀疱疹(都不嚴重)。

兒童潰瘍性結腸炎病人

整體而言，原開發廠兒童潰瘍性結腸炎試驗(C0168T72)與成人潰瘍性結腸炎試驗(ACT 1與ACT 2)中通報的不良反應大致一樣。在C0168T72中，最常見的不良反應為上呼吸道感染、咽喉炎、腹部疼痛、發燒及頭痛。最常見的不良事件為潰瘍性結腸炎惡化。q12週比q8週到劑療程的發生率高。

輸注相關反應

整體而言，60位接受治療的病人中有8（13.3%）位出現1次(含)以上的輸注反應，q8週的22位中有4位(18.2%)，而q12週維持治療組的23位中有3位(13.0%)。並未通報嚴重的輸注反應。所有的輸注反應均屬輕度或中度反應。

致免疫性

截至第54週為止，曾在4位(7.7%)兒童病人中偵測到infliximab抗體的存在。

感染

在C0168T72試驗中，60位接受治療的病人中有31位(51.7%)通報了感染事件，而其中22位(36.7%)需要接受口服型或不經腸道的抗感染生物治療。在C0168T72中出現感染事件的病人比例與兒童克隆氏症試驗(REACH)類似，但是高於成人潰瘍性結腸炎試驗(ACT 1與ACT 2)。在C0168T72試驗中，每8週的維持治療組整體的感染發生率為13/22（59%），而每12週的維持治療組為14/23（60.9%）。上呼吸道感染(7/60 [12%])與咽喉炎(5/60 [8%])是最常通報的呼吸系統感染。在所有接受治療的病人中有12%（7/60）通報了嚴重感染。

這項試驗中，12至17歲年齡群的病人比6至11歲年齡群多(45/60 [75.0%])相較於15/60 [25.0%]。雖然各次族群的病人數都太大，無法就年齡對安全性事件的影響做出明確的結論，但是年紀較輕族群比年紀較大族群出現嚴重不良事件，但是在不良試驗而停止治療的病人人數比例較高。雖然在出現感染事件的病人比例方面，年紀較輕族群也比較高，但是在嚴重感染方面，兩個年齡族群則彼此類似。6至11歲與12至17歲年齡族群之間的不良事件與輸注反應整體比例彼此類似。

上市後經驗

兒童族群在上市後主動通報的infliximab嚴重不良事件包括惡性腫瘤(含肝脾T細胞淋巴瘤)、暫時性肝膽酵素異常、類狼瘡症候以及自體抗體陽性(請見4.4與4.8節)。

特殊族群的其他資訊

年紀較大者(≥ 65歲)

在原開發廠類風濕性關節炎臨床試驗中，年滿65歲(11.3%)且接受infliximab併用methotrexate治療的病人嚴重感染發生率高於未滿65歲的病人(4.6%)。接受methotrexate單一療法的病人中，年滿65歲的嚴重感染發生率為5.2%，而未滿65歲(請見4.4節)的發生率為2.7%。

疑似不良反應的通報情況
在本藥品獲得授權使用後，通報可疑的不良反應很重要。可以持續監測本藥品的效益/風險平衡。專業醫護人員必須通報任何可疑的不良反應。

4.9 過量

未曾通報過量案例。給予單一劑量最多20 mg/kg，而未有毒性反應。

5. 藥理特性

5.1 藥效學特性

藥物分類: 免疫抑制劑、腫瘤壞死因子α（TNFα）抑制劑、ATC編碼：L04AB02。 Remsima是具生物相似性的藥品。

作用機轉

Infliximab是嵌合的人類-小鼠單株抗體，對於不管是可溶性還是跨膜的TNFα均具高度親合性，但是對於淋巴毒素α（TNFβ）不具親合性。

藥學作用

Infliximab在很多體外生物測試中均能抑制TNFα。對於持續性表現人類TNFα而罹患多發性關節炎的基因轉殖小鼠，Infliximab不僅可預防病情，並且在病發後投予，也能讓遭受侵蝕的關節癒合。在體內時，infliximab會與人類TNFα快速形成穩定的複合體，與TNFα生物活性同時消失發生。

在類風濕性關節炎病人的關節中可發現TNFα濃度增加的情形，且與疾病活動度增加相關。以類風濕性關節炎而言，infliximab治療減少了發炎細胞浸潤關節發炎部位以及介導細胞黏附、生化吸引與組織降解作用的分子的表現量。在接受infliximab治療後，相較於基期，病人的血清介白素6（IL-6)與C反應蛋白(CRP)濃度降低，基期時血紅素濃度較低的類風濕性關節炎病人，治療後血紅素濃度則升高。而相較於沒有接受治療的病人，周邊血液的淋巴球數量以及對於體外有絲分裂刺激出現的增生反應皆未顯著減少。

在投予infliximab前投予後4週取得的大腸切片組織評估結果顯示可偵測到的TNFα數量明顯減少。以infliximab治療克隆氏症也會隨著升高的血清發炎標記CRP明顯減少有關。接受infliximab治療的病人，其體內周邊白血球總數量幾乎未受影響，但是淋巴B、單核球與嗜中性白血球所出現的變化顯示已逐漸正常化。相較於未接受治療的病人，未接受infliximab治療的病人獲得的周邊血液單核細胞(PBMC)顯示，對於刺激產生的增生反應並未減少，而且在接受infliximab治療後，並未觀察到因為PBMC受刺激而產生的細胞激素出現明顯的變化。針對腸道黏膜切片獲得的固有層單核細胞所做的分析顯示，infliximab治療造成了能夠表現TNFα與干擾素γ的細胞數量減少。其他的組織黏膜也證明了infliximab治療能減少發炎細胞浸潤腸道受影響部位以及存在於這些部位的發炎標記。針對腸道黏膜所使用的內視鏡試驗證明了接受infliximab治療的病人黏膜的確出現癒合的趨勢。

臨床療效與安全性

成人類風濕性關節炎

原開發廠曾在2項多中心、隨機分配、雙盲的樞紐臨床試驗(ATTRACT與ASPIRE)中評估過infliximab的療效。2項試驗均允許同時使用穩定劑量的藥酸、口服型皮質類固醇(≤ 10 mg/day)及/或不含類固醇的評估致炎藥物(NSAID)。主要試驗指標為根據美國風濕病學會標準(ATTRACT採用ACR20而ASPIRE採用ACR-N)評估的徵兆與症狀減緩、預防結構性關節受損以及生活功能改善等。以ACR20評估徵兆與症狀減緩的定義是壓痛與腫脹的關節數至少下降20%)，且下列5項至少有3項改善20%以上：(1)評估者整體的評估結果、(2)病人整體的評估結果、(3)功能/失能改善、(4)目測視比疼痛量表與(5)紅血球沉降率或C反應蛋白。ACR-N評估的項目與ACR20相同，計算採用下列最小改善的百分比，包括腫脹關節數、壓痛關節數以及其餘5個項目改善百分比的中位數。雙手及雙腳的結構性關節受損(侵蝕與關節空間變窄)都是以基期以來從 Hejide修正後Sharp總分出現的變化進行衡量，讓分數可能的範圍可在0至440分。病人自基期以來在日常生活功能方面的平均變化，則是採用健康評估問卷(HAQ；得分0-3)衡量。

ATTRACT是針對428位即使接受methotrexate治療，類風濕性關節炎仍具活動性的病人所做的安慰劑對照試驗，評估第30、54及102週時的反應。大約有50%的病人屬於功能第III級。病人於第0、2與6週以及之後每隔4週或8週接受安慰劑或3 mg/kg或10 mg/kg的infliximab治療。所有病人在納入試驗前均已接受穩定劑量的methotrexate (中位數： 15 mg/wk)治療6個月且在試驗期間則維持穩定。

得自第54週的結果(ACR20、van der Heijde修正後Sharp總分與HAQ)列於表3。相較於methotrexate單一療法，於第30週及第54週在所有infliximab治療組觀察到的較高幅度的臨床反應(ACR50與ACR70)。於第54週在所有infliximab治療組都有觀察到結構性關節受損(侵蝕與關節空間變窄)惡化速度減緩的情形(表3)。於第54週觀察到的效果一直維持到第102週。因為很多病人退出治療，所以無法確定infliximab與methotrexate單一療法治療組之間在效果上的差異幅度。

表3 第54週時在ACRn、結構性關節受損與日常生活功能方面展現的效果(ATTRACT試驗)	Infliximab ^b					
	對照組 ^a	每8週3 mg/kg	每4週3 mg/kg	每8週10 mg/kg	每4週10 mg/kg	所有infliximab ^b 治療組
出現ACR20反應的病人/接受評估的病人(%)	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
總分 ^c (van der Heijde修正後Sharp得分)						
自基期以來出現的變化(均值 ± 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
中位數	4.0	0.5	0.1	0.5	-0.5	0.0
(四分位距)	(0.5,9.7)	(-1.5,3.0)	(-2.5,3.0)	(-1.5,2.0)	(-3.0,1.5)	(1.8,2.0)
無惡化病人/ ^d	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
接受評估的病人(%) ^e						
自基期以來HAQ出現的變化 ^e	87	86	85	87	81	339
(接受評估的病人)						
平均值 ± 標準差(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 對照組=所有病人雖然在納入試驗前均已接受穩定劑量的methotrexate治療達6個月但仍有活動性RA試驗期間都維持該穩定劑量。允許同時使用穩定劑量的口服型皮質類固醇(≤ 10 mg/day)及/或NSAID與補充葉酸。
- ^b 所有infliximab皆與methotrexate及葉酸併用，且部分病人併用口服型皮質類固醇及/或NSAID
- ^c p < 0.001，各infliximab治療組與對照組比較均如此
- ^d 數值越大表示關節受損越嚴重。
- ^e HAQ =健康評估問卷；數值越大表示失能程度越久。

ASPIRE試驗評估了1,004位未經過methotrexate治療的早期(疾病存在時間≤ 3年，中位數：0.6年)活動性類風濕性關節炎(腫脹與壓痛的關節數中心位數分別為1與31)病人第54週時的反應。所有病人都在第0、2與6週以及之後每隔8週接受methotrexate (至第8週時調整至最佳的20 mg/wk)與安慰劑或3 mg/kg或6 mg/kg infliximab的治療。第54週獲得的結果列於表4。

經過54週的治療後，infliximab + methotrexate的2種劑量相較於methotrexate單一療法，根據達到ACR20、ACR50與ACR70反應的病人比例均顯示徵兆與症狀出現較大幅度且具統計上顯著的改善。在ASPIRE試驗中，有超過90%的病人至少接受了2次X光評估。Infliximab + methotrexate組相較於methotrexate單一療法，在第30週與第54週都觀察到結構性受損惡化速度減緩。

表4 第54週時在ACRn、結構性關節受損與日常生活功能方面展現的效果(ASPIRE試驗)

	Infliximab + MTX			
	安慰劑+ MTX	3 mg/kg	6 mg/kg	所有infliximab治療組
接受隨機分配的受試者	282	359	363	722
ACR改善百分比				
平均均 ± 標準差(SD) ^a	24.8±59.7	37.3±52.8	42.0±47.3	39.6±50.1
van der Heijde修正後Sharp總分自基期以來出現的變化 ^b				
平均均 ± 標準差(SD) ^c	3.70±9.61	0.42±5.82	0.51±5.55	0.46±5.68
中位數	0.43	0.00	0.00	0.00
第30週至第54週HAQ自基期以來出現的平均改善幅度 ^d				
平均均 ±標準差(SD) ^d	0.68±0.63	0.80±0.65	0.88±0.65	0.84±0.65

^a p < 0.001，各infliximab治療組與對照組比較均如此

^b 數值越大表示關節受損越嚴重。

^c HAQ =健康評估問卷；數值越大表示失能程度越小

^d 3 mg/kg與6 mg/kg治療組相較於安慰劑+ MTX，p值 分別= 0.030與< 0.001。

成人克羅氏症

活動性的中度至重度克羅氏症導入治療

原開發廠曾在一項隨機分配、雙盲、安慰劑對照的劑量反應試驗中，針對108位罹患活動性克羅氏症(克羅氏症活性指數(CDAI) ≥ 220 ≤ 400)病人評估單劑infliximab的療效。這108位病人中有27位接受受過鑑的infliximab 5 mg/kg治療。所有病人對於傳統療法的反應均不佳。該試驗允許同時使用穩定劑量的傳統療法，其中92%的病人持續接受此類療法的治療。
在ACR20試驗中，infliximab併用治療組有比較多比例的病人能夠在停用皮質類固醇下維持臨床緩解狀態。ACT 1與ACT 2試驗及其延伸試驗所獲得的集合資料分析(自基期至第54週)結果顯示，infliximab治療有助於減少潰瘍性結腸炎相關的住院事件與手術次數。5與10 mg/kg infliximab治療組的潰瘍性結腸炎相關住院次數明顯比安慰劑組少(每100個病人年的住院平均次數：21與19而安慰劑組為40；p分別為0.019與0.007)。5與10 mg/kg infliximab治療組的潰瘍性結腸炎相關手術次數也明顯比安慰劑組少(每100個病人年的住院平均次數：22與19，而安慰劑組為34；p值分別為0.145與0.022)。

第4週投予單劑後，有22/27（81%）位接受5 mg/kg infliximab治療的病人出現臨床反應，而接受安慰劑治療的病人只有4/25（16%）位出現臨床反應(p < 0.001)。同樣在第4週，有13/27（48%）位接受infliximab治療的病人達臨床緩解(CDAI < 150)，而接受安慰劑治療的病人只有1/25(4%)達臨床緩解。2週內即觀察到反應，最大反應出現在第4週。於第12週時所做的最後一次觀察發現，仍有13/27（48%）位接受infliximab治療的病人出現反應。

活動性的中度至重度克羅氏症維持治療

原開發廠曾在一項為期1年的臨床試驗（ACCENT I）中研究過重複輸注infliximab的療效。

一共有573位罹患活動性中度至重度克羅氏症(CDAI ≥ 220 ≤ 400)的病人在第0週時輸注了單劑5 mg/kg。在納入的580位病人中有178位(30.7%)是所謂病情嚴重

有針對ACT1與ACT2試驗及其延伸試驗收集並集合第1次輸注試驗藥物後54週內任何時候曾切除結腸的受數者比例。5 mg/kg infliximab組(28/242或11.6% [N.S.])與10 mg/kg infliximab組(18/242或7.4% [p = 0.011])切除結腸的受試者人數少於安慰劑組(36/244； 14.8%)。

有關切除結腸發生率的減少趨勢，也曾在一項針對罹患中度至重度活動性潰瘍性結腸炎且對IV皮質類固醇無反應，因此切除結腸的風險較高的住院病人(n=45)所做的隨機分配雙盲試驗(C0168Y06)中進行檢視。接受單劑5 mg/kg infliximab的病人相較於接受安慰劑治療的病人，於輸注試驗藥物後3個月內切除結腸的案例明顯較少(分別為29.2%與66.7%， p = 0.017)。

在ACT 1與ACT 2試驗中，infliximab改善了生活品質，因為疾病特定指標BDQ與一般的36項簡式問卷SF-36均出現具有統計意義的改善情形。

成人僵直性脊椎炎

原開發廠曾在罹患活動性僵直性脊椎炎(Bath 僵直性脊椎炎疾病活動度指數[BASDAI]1-10分中得分≥ 4且脊椎疼痛度≥ 4)病人所執行的多中心、雙盲、安慰劑對照試驗中評估過infliximab的療效與安全性。

在臨床試驗ASSERT中， 279位病人隨機分配於第0、2與6週以及之後每隔6週接受安慰劑(第1組，n = 78)或5 mg/kg infliximab(第2組，n = 201)治療，至第24週為止。之後，所有受試者繼續接受每隔6週的infliximab治療，至第96週為止。第1組的infliximab劑量為5 mg/kg。第2組從第36週的輸注開始，連續2次回診的BASDAI均≥ 3的病人之後每隔6週接受7.5 mg/kg infliximab治療一次，至第96週為止。

在ASSERT試驗中，最早於第2週即觀察到徵兆與症狀方面的改善。第24週時，安慰劑組達ASAS 20的反應者人數為15/78 (19%)，5 mg/kg infliximab組則為123/201 (61%) (p < 0.001)。第2組有95位受試者繼續接受每隔6週1次的5 mg/kg治療。第102週時有80位受試者仍在接受infliximab治療。其中，71位 (89%)為達ASAS 20反應者。

上述試驗中，BASF I與SF-36的體能部分得分測得的體能與生活品質都明顯改善。

兒童族群

兒童克隆氏症(6至17歲)

在REACH試驗中，罹患中度至重度活動性克隆氏症(兒童CDAI中位數為40)且對傳統療法反應不佳的112位病人(6至17歲，年齡中位數為13.0歲)於第0、2與6週接受5 mg/kg infliximab的治療。所有病人都必須接受穩定劑量的6-MP、AZA或MTX治療(其中35%在基期也接受皮質類固醇的治療)。於第10週經主持人判定有出現臨床反應的病人隨機分配每隔8週或每隔12週接受5 mg/kg infliximab的維持治療。若在維持治療期間喪失反應，則允許轉用較高劑量(10 mg/kg)及/或改採較短的給藥間隔(每隔8週)、有32位可評估的兒童病人轉用其他療程(每隔8週的組別有9位受試者，每隔12週維持治療組有23位受試者)，改成其他療程後，有24位病人(75.0%)重拾臨床反應。第10週時有出現臨床反應的受試者比例為88.4% (99/112)。第10週時有達到臨床緩解的受試者比例為58.9% (66/112)。

第30週時，每隔8週(59.6%，31/52)比每隔12週維持治療組(35.3%，18/51； p = 0.013)有更高比例的受試者達臨床緩解。第54週時，每隔8週與每隔12週維持治療組的數據分別為55.8% (29/52)與23.5% (12/51) (p < 0.001)。

有關療管的資料來自PCDAI得分。每8週與每12週維持治療組在基期有療管的一共22位受試者中，分別有63.6% (14/22)、59.1% (13/22)與68.2% (15/22)到了第10、30與54週達到完整的療管反應。

此外，相較於基期也有觀察到生活品質與身高以及皮質類固醇的使用方面出現具統計與臨床意義的改善。

兒童潰瘍性結腸炎(6至17歲)

曾在一項多中心、隨機分配、開放標記、平行分組的臨床試驗(C0168T72)中針對60位年齡6至17歲(中位數：14.5歲)、罹患對於傳統療法反應不佳的中度至重度活動性潰瘍性結腸炎(Mayo 得分6至12；內視鏡檢查次得分≥ 2)兒童病人評估過infliximab的安全性與療效。基期時，有53%的病人接受免疫調節劑(6-MP、AZA及/或MTX)的治療，62%的病人接受皮質類固醇的治療。於第0週後可停用免疫調節劑與皮質類固醇。

所有病人在第0、2與6週時均接受5 mg/kg infliximab導入療程的治療。於第8週時對inflixima沒有反應的病人(n = 15)不再接受治療，僅回診接受安全性追蹤。第8週時，有45位病人隨機分配每隔8週或每隔12週接受1次5 mg/kg infliximab維持治療。

第8週時有出現臨床反應的病人比例為73.3% (44/60)。基期有使用與未使用免疫調節劑的病人在第8週時的臨床反應彼此類似。以兒童潰瘍性結腸炎活動度指數(PUCAI)得分測得的結果顯示，有33.3% (17/51)的病人於第8週達臨床緩解。

第54週時，每隔8週維持治療組PUCAI得分測得的病人比例為38% (8/21)而每隔12週維持治療組為18% (4/22)。

針對基期接受皮質類固醇治療的病人，每隔8週與每隔12週維持治療組於第54週在沒有使用皮質類固醇下達臨床緩解的病人比例分別為38.5% (5/13)與0% (0/13)。

這項試驗中，12至17歲年齡群的病人比6至11歲年齡群多(45/60相較於15/60)。儘管各亞群的病人人數太少，無法針對年齡的影響下明確的結論，但是年紀較輕的組別內的確有較多病人因為療效不佳而調升劑量或停止治療。

其他兒童適應症

歐洲藥物管理局已經不再要求提供針對所有類風濕性關節炎、幼年特發性關節炎、乾癆性關節炎、僵直性關節炎、乾癆與克隆氏症兒童亞群執行的含infliximab成份對照藥物試驗結果(有關兒童用途相關資訊請見第4.2節)。

5.2 藥物動力學特性

靜脈輸注單一劑量1、3、5、10或20 mg/kg infliximab讓劑量出現與最大血清濃度(Cmax)及濃度時間曲線下方面積(AUC)成比例的增加。穩態的分佈體積(Vd中位數為3.0至4.1公升)與投予的劑量無關，表示infliximab主要分佈於血管內。並未觀察到藥動性與時間的相關性。尚未建立infliximab清除路徑的特徵。並未在尿液中偵測到infliximab原形。並未在類風濕性關節炎病人身上觀察到間 Clearance 及分佈體積方面與年齡或體重相關的重大差異。尚未針對年長病人研究過infliximab的藥動學。尚未研究過罹患肝臟或腎臟疾病的病人。

於3、5或10 mg/kg的單一劑量時，C_∞的中位數分別為77、118與277 micrograms/mL。這些劑量的最終半衰期中位數為8至9 5天。大部分病人在針對克隆氏症輸注單一劑量5 mg/kg後至少8週以及接受每隔8週一次3 mg/kg的治療後可在其血清中偵測到infliximab的存在。

接受第2劑後，重複投予infliximab (針對形成瘻管的克隆氏症於第0、2與6週輸注5 mg/kg、導致血清中累積了微量的infliximab)。並未觀察到進一步臨床相關的累積情形。大部分形成瘻管的克隆氏症病人，可在給藥後的12週(範圍：4至28週)內於血清中偵測到infliximab的存在。

兒童族群

針對來自年齡介於2個月至17歲的潰瘍性結腸炎(N = 60)、克隆氏症(N = 112)、幼年類風濕性關節炎(N = 117)與川崎病(N = 16)病人的資料所做的族群藥動性分析顯示infliximab暴露量與體重呈非線性關係。每隔8週投予1次5 mg/kg infliximab後，6至17歲兒童病人的預估穩態infliximab暴露量(穩態濃度時間曲線下方面積，AUCss)中位數大約比成人低20%。預估2至6歲(不含)兒童病人的AUCss中位數大約比成人低40%，但是相關病人人數有限。

5.3 臨床前安全性資料

Infliximab不會與來自人類及黑猩猩之外的TNFα產生交互作用。因此，infliximab傳統的臨床前安全性資料有限。在一項針對小鼠使用會選擇性抑制小鼠TNFα功能作用類似抗體的發育毒性試驗中，並未發現母體毒性、胚胎毒性或致畸胎性。在一項針對生育力及一般生殖功能所做的試驗中，投予相同的類似抗體後，受孕的小鼠數量減少。未知此發現是否與藥物對於雄鼠及/或雌鼠產生的作用有關。在小鼠執行為期6個月的重複劑量毒性試驗中，使用相同類似抗體對抗小鼠TNFα觀察到部分接受治療的雄鼠晶狀體囊出現結晶物沉澱，尚未針對病人執行特定的眼科檢查，去探討這個發現與人類的相關性。

尚未執行過長期試驗去評估infliximab的致癌可能性。針對TNFα 缺陷的小鼠所做之試驗證明腫瘤並未於使用已知會導致腫瘤出現及/或促成腫瘤形成的物質後增加。

6. 藥理特性

6.1 賦型劑

蔗糖

聚山梨醇脂80磷酸二氫鈉一水合物

二水磷酸二鈉

6.2 不相容性

在缺乏相容性試驗下，本藥品不得與其他藥品混用。

6.3 有效期限

48個月

經證明，配製過的溶液在25°C下，其使用時的化學與物理穩定性能維持24小時。從微生物學的觀點來看，本產品應儘快用完，在配製與稀釋後3小時內用完。若沒有立即使用，使用者有責任注意配製後溶液於使用前的存放時間與條件，在2至8°C的環境下存放的時間不應超過24小時。

6.4 儲存特殊注意事項

存放於冰箱(2°C - 8°C)。

有關本藥品配製後的儲存條件，請見第6.3節。

6.5 容器種類與內容物

第1類含有(丁基)橡膠塞、鋁製封蓋與旋開鉗的玻璃小瓶。

每包1瓶。

6.6 丟棄與其他處理時特殊注意事項

1. 必須計算Remsima瓶的劑量與數量。每個Remsima小瓶含100 mg的infliximab。必須計算所需的配製後Remsima溶液總容量。

2. 在無菌條件下，每瓶Remsima應可使用含有21尺規(0.8 mm)或更小針頭的注射筒以10 mL的注射用水進行配製。必須取下小瓶的旋開蓋，以70%的酒精棉擦拭。注射筒的針頭應能夠自橡膠塞的中心插入瓶內而注射用水應流向小瓶的玻璃瓶壁。若小瓶並未處於真空狀態，請勿使用。應旋轉小瓶，讓其內溶液產生小漩渦，這樣粉劑才會溶解。必須避免時間過長或動作過大的攪動。不得搖晃小瓶。配置後的溶液可能形成氣泡。應讓配置後的溶液靜置5分鐘。(溶液應呈無色至淡黃色與乳白色。因為infliximab是一種蛋白質，溶液可能會產生一些細微半透明的顆粒。不得使用存在不透明、顏色異常的顆粒或其他外來顆粒的溶液。)

3. 規定的配製後Remsima溶液容量應以9 mg/mL (0.9%) 輸注用氯化鈉溶液稀釋至250 mL。可從250-mL玻璃瓶或容量與配製後Remsima相同的輸注袋抽取9 mg/mL (0.9%) 輸注用氯化鈉溶液，不可使用其他稀釋液。所需之Remsima溶液容量應慢慢地加至250-mL輸注瓶或輸注袋，然後輕輕將之混合。

4. 應在不少於建議的輸注時間內將輸注溶液投予完畢(見第4.2節)。輸注套組管路內之濾膜應為無菌、無熱原且對於蛋白質之吸附性低(孔徑小於1.2 μm)。(因為沒有使用防腐劑，所以建議在配製與稀釋後儘快使用輸注溶液並於3小時內使用。配製與稀釋的過程是在無菌的條件下完成時，只要存放溫度在2°C至8°C間，則Remsima輸注溶液在24小時內用完即可。輸注溶液剩下的部分不應繼續存放及使用。)

5. 應於給藥前目視檢查Remsima是否出現顆粒物質或顏色異常。若看到不透明的顆粒、顏色異常或外來顆粒，即不應使用。

6. 應根據當地規定，丟棄任何尚未使用的藥品或廢棄物。

主成分製造廠廠名及廠址：

CELLTRION Inc. : 23, Academy-ro, Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Republic of Korea

藥品製造廠廠名及廠址：

CELLTRION Inc. : 20, Academy-ro 51beon-gil, Yeonsu-gu, Incheon, 22014, Republic of Korea

藥商：台灣賽特瑞恩有限公司

藥商地址：台北市松山區南京東路五段1號5樓