

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Remicade 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 100 mg infliksimaba. Infliksimab je kimerično humano-mišje monoklonsko protutijelo IgG1 proizvedeno na mišjim hibridomskim stanicama tehnologijom rekombinantne DNK. Nakon pripreme otopine, 1 ml sadrži 10 mg infliksimaba.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Prašak je liofilizirani bijeli pelet.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

Remicade je u kombinaciji s metotreksatom indiciran za smanjivanje znakova i simptoma te poboljšavanje fizičkih funkcija u:

- odraslih bolesnika s aktivnom bolešću čiji odgovor na antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD), uključujući metotreksat, nije odgovarajući.
- odraslih bolesnika s teškom, aktivnom i progresivnom bolešću, koji se prethodno nisu liječili metotreksatom ili drugim antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti.

U tim je populacijama bolesnika rendgenskim snimkama dokazano smanjenje brzine progresije oštećenja zglobova (vidjeti dio 5.1).

Crohnova bolest u odraslih bolesnika

Remicade je indiciran za:

- liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u odraslih bolesnika koji nisu odgovorili na punu i odgovarajuću terapiju nekim kortikosteroidom i/ili imunosupresivom, odnosno u onih koji ne podnose ili imaju medicinske kontraindikacije za takve terapije.
- liječenje fistulirajuće, aktivne Crohnove bolesti u odraslih bolesnika koji nisu odgovorili na punu i odgovarajuću konvencionalnu terapiju (uključujući antibiotike, drenažu i imunosupresijsku terapiju).

Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika

Remicade je indiciran za liječenje teške, aktivne Crohnove bolesti u djece i adolescenata u dobi između 6 i 17 godina, koji nisu odgovorili na konvencionalnu terapiju uključujući kortikosteroid, imunomodulator i primarnu nutritivnu terapiju, te onih koji ne podnose takve vrste terapija ili su im one kontraindicirane. Remicade je ispitivan samo u kombinaciji s konvencionalnom imunosupresivnom terapijom.

Ulcerozni kolitis

Remicade je indiciran za liječenje umjerenog do teškog, aktivnog ulceroznog kolitisa u odraslih

bolesnika koji nisu na odgovarajući način odgovorili na konvencionalnu terapiju uključujući kortikosteroide i 6-merkaptopurin (6-MP) ili azatioprin (AZA), odnosno koji ne podnose ili imaju medicinske kontraindikacije za takve terapije.

Ulcerozni kolitis u pedijatrijskih bolesnika

Remicade je indiciran za liječenje teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa u djece i adolescenata u dobi između 6 i 17 godina koji nisu na odgovarajući način odgovorili na konvencionalnu terapiju uključujući kortikosteroide i 6-MP ili AZA, odnosno u onih koji ne podnose ili imaju medicinske kontraindikacije za takve terapije.

Ankilozantni spondilitis

Remicade je indiciran za liječenje teškog, aktivnog ankilozantnog spondilitisa u odraslih bolesnika koji nisu na odgovarajući način odgovorili na konvencionalnu terapiju.

Psorijatični artritis

Remicade je indiciran za liječenje aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa u odraslih bolesnika u kojih odgovor na prethodno liječenje antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti nije bio odgovarajući.

Remicade treba primjenjivati:

- u kombinaciji s metotreksatom
- ili kao jedinu terapiju u bolesnika koji ne podnose metotreksat ili je kod njih metotreksat kontraindiciran.

Ispitivanja su pokazala da Remicade poboljšava funkcionalnu sposobnost u bolesnika s psorijatičnim artritisom te smanjuje brzinu napredovanja oštećenja perifernih zglobova, što je ocijenjeno temeljem rendgenskih snimaka u bolesnika s poliartikularnim simetričnim podtipovima bolesti (vidjeti dio 5.1).

Psorijaza

Remicade je indiciran za liječenje umjerene do teške plak psorijaze u odraslih bolesnika u kojih je druga sustavna terapija, uključujući ciklosporin, metotreksat ili PUVA terapiju, nedjelotvorna, kontraindicirana ili je bolesnici ne podnose (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Remicade uvodi se i provodi pod nadzorom liječnika specijaliste s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju reumatoidnog artritisa, upalnih bolesti crijeva, anquilozantnog spondilitisa, psorijatičnog artritisa ili psorijaze. Remicade se primjenjuje intravenski. Infuziju lijeka Remicade moraju davati osposobljeni zdravstveni djelatnici koji su obučeni prepoznati bilo koji problem u vezi s infuzijom. Bolesnici koji se liječe lijekom Remicade moraju dobiti Uputu o lijeku i posebnu Karticu za bolesnika s upozorenjima.

Tijekom liječenja lijekom Remicade treba optimalno prilagoditi istodobnu terapiju drugim lijekovima, primjerice kortikosteroidima i imunosupresivima.

Doziranje

Odrasli (≥ 18 godina)

Reumatoidni artritis

Daje se doza od 3 mg/kg intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 3 mg/kg 2. i 6. tjedna nakon prve infuzije te svakih 8 tjedana nakon toga.

Remicade se mora davati istodobno s metotreksatom.

Dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže u roku od 12 tjedana liječenja. Ako nakon tog razdoblja odgovor bolesnika na terapiju više nije odgovarajući ili se odgovor izgubi, može se razmotriti postupno povećavanje doze za približno 1,5 mg/kg do najviše doze od 7,5 mg/kg svakih 8 tjedana. Alternativno, može se razmotriti primjena doze od 3 mg/kg svaka 4 tjedna. Postigne li se odgovarajući odgovor, treba nastaviti liječenje odabranom dozom odnosno učestalošću primjene. Treba pomno razmotriti nastavak liječenja u bolesnika u kojih nema dokaza o koristi terapije u prvih

12 tjedana liječenja ili nakon prilagođavanja doze.

Umjerena do teška, aktivna Crohnova bolest

Daje se doza od 5 mg/kg intravenskom infuzijom, a zatim se 2 tjedna nakon prve infuzije daje dodatna infuzija u dozi od 5 mg/kg. Ako bolesnik ne reagira na terapiju nakon 2 doze, ne bi trebalo nastaviti daljnje liječenje infliksimabom. Na temelju dostupnih podataka ne preporučuje se daljnje liječenje infliksimabom u bolesnika koji u roku od 6 tjedana od početne infuzije nisu odgovorili na terapiju.

U bolesnika koji su odgovorili na terapiju, alternativne strategije za nastavak liječenja su sljedeće:

- terapija održavanja: dodatna infuzija u dozi od 5 mg/kg 6. tjedna nakon početne doze te nakon toga infuzije svakih 8 tjedana ili
- ponovna primjena: infuzija u dozi od 5 mg/kg ako se ponovno pojave znakovi i simptomi bolesti (vidjeti "Ponovna primjena" u dalnjem tekstu i dio 4.4).

Premda nema usporednih podataka, ograničeni podaci o bolesnicima koji su inicijalno odgovorili na dozu od 5 mg/kg, ali se odgovor potom izgubio, ukazuju na to da se u nekih bolesnika povećanjem doze može ponovno uspostaviti terapijski odgovor (vidjeti dio 5.1). Nastavak liječenja treba pomno razmotriti u bolesnika u kojih nema dokaza o koristi terapije nakon prilagođavanja doze.

Fistulirajuća, aktivna Crohnova bolest

Daje se doza od 5 mg/kg intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg 2. i 6. tjedna nakon prve infuzije. Ako bolesnik ne odgovori na terapiju nakon 3 doze, ne bi trebalo nastaviti liječenje infliksimabom.

U bolesnika koji su odgovorili na terapiju, alternativne strategije za nastavak liječenja su sljedeće:

- terapija održavanja: dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg svakih 8 tjedana ili
- ponovna primjena: infuzija u dozi od 5 mg/kg ako se ponovno pojave znakovi i simptomi bolesti, nakon čega slijede infuzije u dozi od 5 mg/kg svakih 8 tjedana (vidjeti "Ponovna primjena" u dalnjem tekstu i dio 4.4).

Premda nema usporednih podataka, ograničeni podaci o bolesnicima koji su inicijalno odgovorili na dozu od 5 mg/kg, ali se odgovor potom izgubio, ukazuju na to da se u nekih bolesnika povećanjem doze može ponovno uspostaviti terapijski odgovor (vidjeti dio 5.1). Nastavak liječenja treba pomno razmotriti u bolesnika u kojih nema dokaza o koristi terapije nakon prilagođavanja doze.

Iskustvo s ponovnom primjenom lijeka u slučaju ponovne pojave znakova i simptoma Crohnove bolesti ograničeno je i nema usporednih podataka o omjeru koristi i rizika alternativnih strategija za nastavak liječenja.

Ulcerozni kolitis

Daje se doza od 5 mg/kg intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg 2. i 6. tjedna nakon prve infuzije te svakih 8 tjedana nakon toga.

Dostupni podaci pokazuju postizanje kliničkog odgovora obično u roku od 14 tjedana liječenja, tj. nakon tri doze. Treba pomno razmotriti nastavak liječenja u bolesnika u kojih se unutar tog razdoblja ne uoče dokazi o koristi terapije.

Ankilozantni spondilitis

Daje se doza od 5 mg/kg intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg 2. i 6. tjedna nakon prve infuzije te svakih 6 do 8 tjedana nakon toga. Ako bolesnik ne odgovori na terapiju nakon 6 tjedana (tj. nakon 2 doze), ne bi trebalo nastaviti liječenje infliksimabom.

Psorijatični artritis

Daje se doza od 5 mg/kg intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg 2. i 6. tjedna nakon prve infuzije te svakih 8 tjedana nakon toga.

Psorijaza

Daje se doza od 5 mg/kg intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg 2. i 6. tjedna nakon prve infuzije te svakih 8 tjedana nakon toga. Ako bolesnik ne odgovori na terapiju nakon 14 tjedana (tj. nakon 4 doze), ne bi trebalo nastaviti liječenje infliximabom.

Ponovna primjena u Crohnovoj bolesti i reumatoidnom artritisu

Ako se ponovno pojave znakovi i simptomi bolesti, Remicade se može ponovno primijeniti u roku od 16 tjedana od zadnje infuzije. U kliničkim ispitivanjima reakcije kasne preosjetljivosti bile manje česte i javljale su se nakon što se Remicade nije primjenjivao u razdoblju kraćem od godinu dana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Nisu utvrđene sigurnost i djelotvornost ponovne primjene ako je razdoblje u kojemu se Remicade nije davao bilo dulje od 16 tjedana. To se odnosi na bolesnike s Crohnovom bolešću i na bolesnike s reumatoidnim artritisom.

Ponovna primjena u ulceroznom kolitisu

Sigurnost i djelotvornost lijeka pri ponovnoj primjeni nije utvrđena, osim kada se daje svakih 8 tjedana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Ponovna primjena u ankilozantnom spondilitisu

Sigurnost i djelotvornost lijeka pri ponovnoj primjeni nije utvrđena, osim kada se daje svakih 6 do 8 tjedana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Ponovna primjena u psorijatičnom artritisu

Sigurnost i djelotvornost lijeka pri ponovnoj primjeni nije utvrđena, osim kada se daje svakih 8 tjedana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Ponovna primjena u psorijazi

Ograničeno iskustvo ponovne primjene lijeka u bolesnika s psorijazom davanjem jedne doze lijeka Remicade nakon 20 tjedana ukazuje na smanjenu djelotvornost i povećanu incidenciju blagih do umjereno jakih reakcija vezanih uz infuziju u odnosu na one tijekom prvobitne primjene uvodne terapije (vidjeti dio 5.1).

Ograničeno iskustvo ponovne primjene lijeka zbog novog izbijanja bolesti ponavljanjem uvodnog režima liječenja, pokazuje veću incidenciju reakcija vezanih uz infuziju, uključujući i ozbiljne reakcije, u usporedbi s terapijom održavanja svakih 8 tjedana (vidjeti dio 4.8).

Ponovna primjena u svim indikacijama

U slučaju da je terapija održavanja prekinuta, a potrebno je ponovno započeti liječenje, ne preporučuje se ponavljanje uvodnog režima liječenja (vidjeti dio 4.8). U tom slučaju treba započeti terapiju davanjem jedne doze lijeka Remicade, a zatim nastaviti s dozama održavanja, prema gore opisanim preporukama.

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Nisu provedena posebna ispitivanja lijeka Remicade u starijih bolesnika. U kliničkim ispitivanjima nisu opažene veće dobro uvjetovane razlike u klirensu i volumenu distribucije lijeka. Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2). Za više podataka o sigurnosti primjene lijeka Remicade u starijih bolesnika, vidjeti dijelove 4.4 i 4.8.

Oštećena funkcija bubrega i/ili jetre

Remicade nije ispitivan u ovim populacijama bolesnika. Ne mogu se dati preporuke za doziranje (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Crohnova bolest (6 do 17 godina)

Daje se doza od 5 mg/kg intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg 2. i 6. tjedna nakon prve infuzije te svakih 8 tjedana nakon toga. Dostupni podaci ne podupiru daljnje liječenje infliximabom u djece i adolescenata koji nisu odgovorili na liječenje u prvih 10 tjedana.

(vidjeti dio 5.1). U nekih će bolesnika interval između doza morati biti kraći da bi se održalo kliničko poboljšanje, dok će u drugih biti dovoljni dulji intervali između doza. Bolesnici kojima je interval između doza skraćen na manje od 8 tjedana mogu biti izloženi povećanom riziku od nuspojava. Mora se pažljivo razmotriti nastavak terapije uz skraćeni interval u onih bolesnika koji ne pokažu znakove dodatnog poboljšanja nakon promjene intervala između doza.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Remicade nisu ispitivani u djece mlađe od 6 godina koja boluju od Crohnove bolesti. Do sada dostupni farmakokinetički podaci opisani su u dijelu 5.2, ali ne mogu se dati preporuke za doziranje u djece mlađe od 6 godina.

Ulcerozni kolitis (6 do 17 godina)

Daje se doza od 5 mg/kg intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg 2. i 6. tjedna nakon prve infuzije te svakih 8 tjedana nakon toga. Na temelju dostupnih podataka ne preporučuje se daljnje liječenje infliksimabom u pedijatrijskih bolesnika koji nisu odgovorili na terapiju u prvih 8 tjedana (vidjeti dio 5.1).

Sigurnost i djelotvornost lijeka Remicade nisu ispitivani u djece mlađe od 6 godina koja boluju od ulceroznog kolitisa. Do sada dostupni farmakokinetički podaci opisani su u dijelu 5.2, ali ne mogu se dati preporuke za doziranje u djece mlađe od 6 godina.

Psorijaza

Sigurnost i djelotvornost lijeka Remicade nisu utvrđeni u djece i adolescenata mlađih od 18 godina koji boluju od psorijaze. Do sada dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2, ali ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Juvenilni idiopatski artritis, psorijatični artritis i ankilogantni spondilitis

Sigurnost i djelotvornost lijeka Remicade nisu utvrđeni u djece i adolescenata mlađih od 18 godina koji boluju od juvenilnog idiopatskog artritisa, psorijatičnog artritisa i ankilogantnog spondilitisa. Do sada dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2, ali ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Juvenilni reumatoidni artritis

Sigurnost i djelotvornost lijeka Remicade nisu utvrđeni u djece i adolescenata mlađih od 18 godina koji boluju od juvenilnog reumatoidnog artritisa. Do sada dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.2, ali ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Oštećena funkcija bubrega i/ili jetre

Remicade nije ispitivan u ovim populacijama bolesnika. Ne mogu se dati preporuke za doziranje (vidjeti dio 5.2).

Način primjene

Remicade se primjenjuje intravenski tijekom razdoblja od 2 sata. Svi bolesnici koji primaju Remicade moraju biti pod nadzorom najmanje 1 – 2 sata nakon infuzije, za slučaj akutne reakcije vezane uz infuziju. Na raspolaganju mora biti oprema za hitne intervencije kao što je adrenalin, antihistaminici, kortikosteroidi i oprema za umjetnu ventilaciju. Bolesnicima se prije infuzije može dati antihistaminik, hidrokortizon i/ili paracetamol te se infuzija može usporiti kako bi se smanjio rizik od reakcija vezanih uz infuziju, osobito ako je bolesnik prethodno imao reakcije vezane uz infuziju (vidjeti dio 4.4).

Skraćeno trajanje infuzije u odraslih bolesnika za sve indikacije

U pažljivo odabranih odraslih bolesnika koji su dobro podnijeli najmanje 3 početne dvosatne infuzije lijeka Remicade (faza uvodnog liječenja) te su sada na terapiji održavanja, može se razmotriti primjena daljnjih infuzija tijekom najmanje jednog sata. Pojavi li se kod skraćene infuzije reakcija vezana uz infuziju, može se razmotriti sporija brzina za buduće infuzije, ako se terapija nastavlja. Nisu provedena ispitivanja s kraćim trajanjem infuzije kod doza > 6 mg/kg (vidjeti dio 4.8).

Za upute o pripremi i primjeni, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Bolesnici s anamnezom preosjetljivosti na infliksimab (vidjeti dio 4.8), druge mišje proteine ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s tuberkulozom ili drugim teškim infekcijama poput sepse, apscesa i oportunističkih infekcija (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s umjerenim ili teškim zatajenjem srca (NYHA stupanj III/IV) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije vezane uz infuziju i preosjetljivost

Infliksimab se povezuje s akutnim reakcijama vezanima uz infuziju, uključujući anafilaktički šok te reakcije kasne preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8).

Akutne reakcije vezane uz infuziju, uključujući anafilaktičke reakcije, mogu se razviti tijekom (u roku od nekoliko sekundi) ili unutar nekoliko sati nakon infuzije. Ako se pojave akutne reakcije vezane uz infuziju, infuzija se mora odmah prekinuti. Na raspolaganju mora biti oprema za hitne intervencije kao što je adrenalin, antihistaminici, kortikosteroidi i oprema za umjetnu ventilaciju. Bolesnicima se prije infuzije može dati antihistaminik, hidrokortizon i/ili paracetamol kako bi se spriječili blagi i prolazni učinci.

Mogu se razviti protutijela na infliksimab koja su povezana s povećanom učestalošću reakcija vezanih uz infuziju. Mali udio reakcija vezanih uz infuziju činile su teške alergijske reakcije. Uočena je i povezanost između razvoja protutijela na infliksimab i kraćeg trajanja odgovora na terapiju. Istodobna primjena imunomodulatora povezana je s nižom incidencijom protutijela na infliksimab i smanjenom učestalošću reakcija vezanih uz infuziju. Učinak istodobne terapije imunomodulatora bio je intenzivniji u bolesnika liječenih epizodički nego u onih koji su primali terapiju održavanja. Bolesnici koji prekinu s uzimanjem imunosupresiva prije ili za vrijeme liječenja lijekom Remicade izloženi su većem riziku za razvoj tih protutijela. Protutijela na infliksimab ne mogu se uvijek otkriti u uzorcima seruma. Ako se pojave ozbiljne reakcije, mora se primijeniti simptomatska terapija i više se ne smiju davati infuzije lijeka Remicade (vidjeti dio 4.8).

U kliničkim ispitivanjima prijavljene su reakcije kasne preosjetljivosti. Dostupni podaci ukazuju na povećanje rizika od razvoja reakcija kasne preosjetljivosti što je dulje razdoblje u kojemu se Remicade ne primjenjuje. Bolesnike treba savjetovati da odmah potraže liječničku pomoć ako se pojavi bilo koji kasni štetni događaj (vidjeti dio 4.8). Kada se liječenje ponavlja nakon dulje stanke, bolesnici se moraju pomno nadzirati zbog mogućih znakova i simptoma reakcija kasne preosjetljivosti.

Infekcije

Prije, tijekom i nakon liječenja lijekom Remicade bolesnike se mora pomno nadzirati kako bi se uočile infekcije, uključujući tuberkulozu. Budući da eliminacija infliksimaba može potrajati i do 6 mjeseci, bolesnik mora biti pod nadzorom i tijekom tog razdoblja. Ako se u bolesnika razvije teška infekcija ili sepsa, liječenje lijekom Remicade ne smije se nastaviti.

Potreban je oprez kad se razmatra mogućnost primjene lijeka Remicade u bolesnika s kroničnim ili rekurirajućim infekcijama, uključujući one koji istodobno primaju imunosupresive. Bolesnike treba upoznati s potencijalnim čimbenicima rizika za razvoj infekcije i savjetovati im njihovo izbjegavanje na odgovarajući način.

Faktor nekroze tumora alfa (TNF α) posreduje upalu i modulira stanične imunološke odgovore. Eksperimentalni podaci pokazuju da je TNF α neophodan za uklanjanje unutarstanične infekcije. Kliničko iskustvo je pokazalo narušenost obrane domaćina protiv infekcije u nekih bolesnika liječenih infliksimabom.

Treba napomenuti da supresija TNF α može prikriti simptome infekcije poput vrućice. Rano

prepoznavanje atipične kliničke slike teške infekcije kao i tipične kliničke slike rijetke i neuobičajene infekcije od ključne je važnosti kako bi se smanjilo kašnjenje s dijagnozom i liječenjem.

Bolesnici koji uzimaju blokatore TNF-a skloniji su ozbiljnim infekcijama.

U bolesnika liječenih infliksimabom opažene su tuberkuloza, bakterijske infekcije uključujući sepsu i pneumoniju, invazivne gljivične, virusne i druge oportunističke infekcije. Neke od tih infekcija imale su smrtni ishod. Najčešće prijavljene oportunističke infekcije sa stopom smrtnosti > 5% uključuju pneumocistozu, kandidijazu, listeriozu i aspergilozu.

Bolesnike koji tijekom liječenja lijekom Remicade razviju novu infekciju treba pažljivo nadzirati i podvrgnuti cjelovitom dijagnostičkom postupku. Ako bolesnik razvije novu ozbiljnu infekciju ili sepsu, treba prekinuti liječenje lijekom Remicade i uvesti odgovarajuću antimikrobnu ili antimikotičku terapiju sve dok infekcija ne bude pod kontrolom.

Tuberkuloza

U bolesnika liječenih lijekom Remicade prijavljeni su slučajevi aktivne tuberkuloze. Treba naglasiti da je u većini slučajeva ustanovljena ekstrapulmonalna tuberkuloza te da se radilo o lokaliziranom ili diseminiranom obliku bolesti.

Prije početka liječenja s lijekom Remicade sve bolesnike treba provjeriti na aktivnu i neaktivnu ("latentnu") tuberkulozu. Ta provjera treba obuhvatiti detaljnu anamnezu s podacima o obolijevanju od tuberkuloze ili mogućem prijašnjem kontaktu s tuberkulozom i prijašnjoj i/ili sadašnjoj imunosupresivnoj terapiji. U svih bolesnika treba provesti odgovarajuće pretrage, kao što su kožni tuberkulinski test i rendgen pluća (sukladno lokalnim preporukama). Preporučuje se zabilježiti te pretrage u Kartici za bolesnika s upozorenjima. Potrebno je upozoriti na rizik lažno negativnih tuberkulinskih testova, osobito u teško bolesnih i imunokompromitiranih bolesnika.

Ako se dijagnosticira aktivna tuberkuloza, ne smije se započeti liječenje lijekom Remicade (vidjeti dio 4.3).

Ako se sumnja na latentnu tuberkulozu, treba potražiti savjet liječnika s iskustvom u liječenju tuberkuloze. U svim situacijama opisanima u dalnjem tekstu potrebno je vrlo pažljivo odvagnuti omjer rizika i koristi liječenja lijekom Remicade.

Ako se dijagnosticira neaktivna ("latentna") tuberkuloza, prije uvođenja lijeka Remicade mora se započeti liječenje latentne tuberkuloze antituberkuloznom terapijom sukladno lokalnim preporukama.

Treba razmotriti primjenu antituberkulozne terapije prije početka liječenja lijekom Remicade u bolesnika koji imaju brojne ili značajne čimbenike rizika za tuberkulozu, a rezultati testa na latentnu tuberkulozu su im negativni.

Primjenu antituberkulozne terapije treba razmotriti prije početka liječenja lijekom Remicade i u bolesnika koji u anamnezi imaju latentnu ili aktivnu tuberkulozu, a u kojih se ne može potvrditi da su bili liječeni na odgovarajući način.

Sve bolesnike treba uputiti da se javi liječniku ako se tijekom ili nakon liječenja lijekom Remicade pojave znakovi/simptomi koji bi mogli ukazivati na tuberkulozu (npr. uporan kašalj, gubitak tjelesne težine, subfebrilnost).

Invazivne gljivične infekcije

U bolesnika liječenih lijekom Remicade u kojih se razvije ozbiljna sistemska bolest treba posumnjati na neku invazivnu gljivičnu infekciju poput aspergiloze, kandidijaze, pneumocistoze, histoplazmoze, kokcidiodomikoze ili blastomikoze. Kod obrade takvih bolesnika treba se u ranoj fazi posavjetovati s liječnikom koji ima iskustva u dijagnosticiranju i liječenju invazivnih gljivičnih infekcija. Invazivne gljivične infekcije manifestiraju se prije kao diseminirane nego lokalizirane bolesti, a testovi na antigene i protutijela mogu u nekim bolesnika biti negativni unatoč postojanju aktivne infekcije. Uzimajući u obzir rizike invazivne gljivične infekcije kao i rizike antimikotičke terapije, treba razmotriti primjenu odgovarajuće empirijske antimikotičke terapije tijekom dijagnostičkog postupka.

Prije uvođenja lijeka Remicade treba pažljivo ocijeniti koristi i rizike liječenja ovim lijekom u bolesnika koji su boravili ili putovali u područja za koja su karakteristične endemske invazivne gljivične infekcije kao što su histoplazmoza, kokcidiodomikoza ili blastomikoza.

Fistulirajuća Crohnova bolest

Bolesnici s fistulirajućim oblikom Crohnove bolesti s akutnim, gnojnim fistulama ne smiju započeti liječenje lijekom Remicade dok se ne otkloni izvor moguće infekcije, osobito apsces (vidjeti dio 4.3).

Reaktivacija hepatitisa B (HBV)

Reaktivacija hepatitisa B dogodila se u bolesnika koji su primali antagonist TNF-a uključujući infliksimab, a kronični su nositelji tog virusa. Neki su slučajevi imali smrtni ishod.

Bolesnici se moraju testirati na HBV infekciju prije početka liječenja lijekom Remicade. Za bolesnike u kojih je rezultat pretrage na HBV infekciju pozitivan preporučuje se potražiti savjet liječnika s iskustvom u liječenju hepatitisa B. Nositelje virusa hepatitisa B koji se moraju liječiti lijekom Remicade treba pažljivo nadzirati za vrijeme i nekoliko mjeseci nakon završetka liječenja kako bi se uočili mogući znakovi i simptomi aktivne HBV infekcije. Nema odgovarajućih podataka o bolesnicima nositeljima HBV-a koji su uz TNF-antagonist primali i antivirusne lijekove radi sprečavanja reaktivacije hepatitisa B. U bolesnika u kojih se ponovno aktivira HBV treba prekinuti primjenu lijeka Remicade te uvesti djelotvorne antivirusne lijekove uz odgovarajuće suportivno liječenje.

Hepatobiljarne nuspojave

Nakon stavljanja lijeka Remicade u promet, u vrlo rijetkim slučajevima primjećeni su žutica i neinfektivni hepatitis, koji je ponekad imao značajke autoimunog hepatitisa. Zabilježeni su i izolirani slučajevi zatajenja jetre koji su rezultirali transplantacijom jetre ili smrću. Bolesnike sa znakovima ili simptomima poremećaja jetrene funkcije treba pregledati i utvrditi postoji li oštećenje jetre. Ako se razvije žutica i/ili je koncentracija ALT ≥ 5 puta veća od gornje granice normale, liječenje lijekom Remicade treba prekinuti te provesti temeljite pretrage i utvrditi razlog poremećaja.

Istodobna primjena inhibitora TNF α i anakinre

Ozbiljne infekcije i neutropenija zabilježene su u kliničkim ispitivanjima istodobne primjene anakinre i drugog inhibitora TNF α , etanercepta, koja nije dovela do dodatnog kliničkog poboljšanja u odnosu na primjenu samo etanercepta. Zbog prirode štetnih događaja primjećenih kod istodobne primjene etanercepta i anakinre, slična toksičnost mogla bi se javiti i kod istodobne primjene anakinre i nekog drugog inhibitora TNF α . Stoga se ne preporučuje kombinirana primjena lijeka Remicade i anakinre.

Istodobna primjena inhibitora TNF α i abatacepta

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena inhibitora TNF α i abatacepta bila je povezana s povećanim rizikom od razvoja infekcija, uključujući i ozbiljne infekcije, u odnosu na primjenu samo TNF-inhibitora, a pritom nije došlo do povećanja kliničkog učinka. Ne preporučuje se kombinirana primjena lijeka Remicade i abatacepta.

Istodobna primjena s drugim biološkim lijekovima

Nema dovoljno podataka o istodobnoj primjeni infliksimaba s drugim biološkim lijekovima koji se primjenjuju za liječenje istih stanja kao i infliksimab. Istodobna primjena infliksimaba s drugim biološkim lijekovima se ne preporučuje zbog mogućeg povećanog rizika od infekcije i drugih mogućih farmakoloških interakcija.

Zamjena jednog biološkog antireumatskog lijeka koji modificira tijek bolesti drugim

Potreban je oprez i kontinuirani nadzor bolesnika kod prelaska s jednog biološkog lijeka na drugi jer preklapanje bioloških aktivnosti može dodatno povećati rizik od štetnih događaja, uključujući infekciju.

Cijepljenje

Nema podataka o odgovoru na cijepljenje živim cjepivom niti o sekundarnom prijenosu infekcije živim cjepivom u bolesnika koji primaju anti-TNF terapiju. Ne preporučuje se istodobna primjena sa

živim cjeplivima.

Autoimuni procesi

Relativno pomanjkanje TNF α prouzročeno anti-TNF terapijom može pokrenuti autoimuni proces. Ako bolesnik nakon liječenja lijekom Remicade razvije simptome koji ukazuju na sindrom sličan lupusu i ako ima pozitivan nalaz protutijela na dvolančanu DNK, ne smije nastaviti liječenje lijekom Remicade (vidjeti dio 4.8).

Neurološke nuspojave

Primjena lijekova koji inhibiraju TNF, uključujući infliksimab, dovodi se u vezu sa slučajevima nastajanja novih ili egzacerbacijom postojećih kliničkih simptoma i/ili radioloških nalaza demijelinacijskih bolesti središnjeg živčanog sustava, uključujući multiplu sklerozu, te demijelinacijskih poremećaja perifernog živčanog sustava, uključujući Guillain–Barréov sindrom. U bolesnika s već postojećim ili novonastalim demijelinacijskim bolestima treba pažljivo procijeniti rizike i koristi anti-TNF terapije prije početka liječenja lijekom Remicade. Ako se razviju ovakvi poremećaji, treba razmotriti prekid primjene lijeka Remicade.

Zločudne i limfoproliferativne bolesti

U kontroliranim dijelovima kliničkih ispitivanja TNF–blokatora zabilježeno je više slučajeva zločudnih bolesti, uključujući limfome, u bolesnika koji su primali TNF–blokator u odnosu na kontrolnu skupinu bolesnika. Tijekom kliničkih ispitivanja primjene lijeka Remicade u svim odobrenim indikacijama incidencija limfoma u bolesnika koji su primali Remicade bila je viša od one očekivane u općoj populaciji, ali je pojava limfoma bila rijetka. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih TNF-antagonistom prijavljeni su slučajevi leukemije. Osnovni rizik za pojavu limfoma i leukemije povećan je u bolesnika s reumatoидnim artritisom koji imaju dugotrajanu, vrlo aktivnu upalnu bolest, što otežava procjenu rizika.

U eksplorativnom kliničkom ispitivanju u kojem se ocjenjivala primjena lijeka Remicade u bolesnika s srednje teškom do teškom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB), prijavljeno je više slučajeva zločudnih bolesti u bolesnika liječenih lijekom Remicade nego u bolesnika u kontrolnoj skupini. Svi su bolesnici bili teški pušači. U bolesnika koji imaju povećan rizik za razvoj maligne bolesti jer su teški pušači mogućnost liječenja lijekom Remicade treba razmotriti uz oprez.

S obzirom na dosadašnje spoznaje, ne može se isključiti rizik od pojave limfoma ili drugih zločudnih bolesti u bolesnika koji se liječe TNF–blokatorom (vidjeti dio 4.8). Potreban je oprez kada se razmatra liječenje TNF–blokatorom u bolesnika koji su bolovali od zločudne bolesti odnosno kada se razmatra nastavak liječenja bolesnika u kojih se razvila zločudna bolest.

Oprez je potreban i u bolesnika s psorijazom koji su primali opsežnu imunosupresivnu terapiju ili su dugo liječeni PUVA terapijom.

Zločudne bolesti, neke sa smrtnim ishodom, prijavljene su u djece, adolescenata i mlađih odraslih osoba (do 22 godine starosti) koji su liječeni TNF–blokatorima (liječenje započeto u dobi ≤ 18 godina), uključujući Remicade, nakon stavljanja tih lijekova u promet. Otrilike polovica tih slučajeva bili su limfomi. Ostali slučajevi predstavljaju mnoštvo različitih zločudnih bolesti te uključuju rijetke zločudne bolesti obično povezane s imunosupresijom. U bolesnika koji se liječe TNF–blokatorima ne može se isključiti rizik od razvoja zločudnih bolesti.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su rijetki slučajevi hepatospleničkog limfoma T-stanica u bolesnika liječenih TNF–blokatorima uključujući infliksimab. Ova rijetka vrsta limfoma T-stanica ima vrlo agresivan tijek i obično smrtni ishod. Kod primjene lijeka Remicade svi ovakvi slučajevi dogodili su se u bolesnika s Crohnovom bolešću ili ulceroznim kolitisom i to većinom u adolescenata ili mlađih odraslih muškaraca. Svi su ti bolesnici primali terapiju azatioprinom (AZA) ili 6-MP istodobno ili neposredno prije primjene lijeka Remicade. Treba pomno razmotriti potencijalni rizik primjene kombinacije AZA ili 6-MP i lijeka Remicade. Ne može se isključiti rizik od razvoja hepatospleničkog limfoma T-stanica u bolesnika koji se liječe lijekom Remicade (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

U bolesnika liječenih TNF-blokatorima, uključujući Remicade, prijavljeni su melanom i karcinom Merkelovih stanica (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se periodički pregled kože, osobito u bolesnika koji imaju čimbenike rizika za rak kože.

U svih bolesnika s ulceroznim kolitisom koji imaju povećan rizik za razvoj displazije ili karcinoma debelog crijeva (primjerice, bolesnici s dugotrajnim ulceroznim kolitisom ili primarnim sklerozirajućim kolangitisom) ili su ranije imali displaziju ili karcinom debelog crijeva mora se u redovitim intervalima prije početka liječenja i tijekom čitavog trajanja bolesti vršiti probir na displaziju. Kontrolni pregledi moraju obuhvatiti kolonoskopiju i biopsiju sukladno lokalnim preporukama. Na temelju trenutno dostupnih podataka nije poznato utječe li liječenje infliksimabom na rizik razvoja displazije ili karcinoma debelog crijeva (vidjeti dio 4.8).

Budući da u bolesnika s novodijagnosticiranom displazijom koji su liječeni lijekom Remicade nije utvrđena mogućnost povećanog rizika od razvoja karcinoma, mora se pažljivo procijeniti rizik i koristi za svakoga bolesnika te razmotriti eventualni prekid terapije.

Zatajenje srca

Remicade treba davati uz oprez bolesnicima s blagim zatajenjem srca (NYHA stupanj I/II). Bolesnike treba pomno nadzirati, a primjena lijeka ne smije se nastaviti u onih bolesnika u kojih se pojave novi ili pogoršaju postojeći simptomi zatajenja srca (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Hematološke reakcije

U bolesnika liječenih TNF-blokatorima, uključujući Remicade, prijavljene su pancitopenija, leukopenija, neutropenia i trombocitopenija. Sve bolesnike treba upozoriti da odmah potraže liječničku pomoć ako razviju znakove i simptome koji ukazuju na krvnu diskraziju (npr. tvrdokorna vrućica, modrice, krvarenje, bljedilo). U bolesnika s potvrđenim značajnim hematološkim poremećajima treba razmotriti prekid liječenja lijekom Remicade.

Ostalo

Ograničena su iskustva o sigurnosti primjene lijeka Remicade u bolesnika podvrgnutih kirurškim zahvatima, uključujući artroplastiku. Planira li se kirurški zahvat, treba voditi računa o dugom poluvijeku infliksimaba. Bolesnika kojemu je za vrijeme liječenja lijekom Remicade potrebna operacija nužno je pomno nadzirati kako bi se utvrdile eventualne infekcije i poduzele odgovarajuće mјere.

U liječenju Crohnove bolesti, izostanak odgovora na terapiju može ukazivati na prisutnost fiksne fibrozne strikture, koja može zahtijevati kirurško liječenje. Dostupni podaci pokazuju da infliksimab ne pogoršava niti uzrokuje strikture.

Posebne populacije

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Incidenčija ozbiljnih infekcija u bolesnika u dobi od 65 ili više godina koji su liječeni lijekom Remicade bila je veća nego u bolesnika mlađih od 65 godina. Neke od njih završile su smrtnim ishodom. U liječenju starijih bolesnika osobitu pozornost treba posvetiti riziku od razvoja infekcije (vidjeti dio 4.8).

Pedijatrijska populacija

Infekcije

U kliničkim ispitivanjima priavljen je veći udio infekcija u pedijatrijskih bolesnika u odnosu na odrasle bolesnike (vidjeti dio 4.8).

Cijepljenje

Prije početka terapije lijekom Remicade, preporučuje se po mogućnosti cijepiti pedijatrijske bolesnike u skladu s važećim programom cijepljenja.

Zločudne i limfoproliferativne bolesti

U djece, adolescenata i mlađih odraslih osoba (do 22 godine starosti) koji su liječeni TNF blokatorima (terapija započeta u dobi \leq 18 godina), uključujući Remicade, nakon stavljanja tih lijekova u promet prijavljene su zločudne bolesti, od kojih su neke bile sa smrtnim ishodom. Otprilike polovica tih slučajeva bili su limfomi. Ostali slučajevi predstavljaju mnoštvo različitih zločudnih bolesti te uključuju rijetke zločudne bolesti obično povezane s imunosupresijom. U djece i adolescenata koji se liječe TNF-blokatorima ne može se isključiti rizik razvoja zločudnih bolesti.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su rijetki slučajevi hepatospleničkog limfoma T-stanica u bolesnika liječenih TNF-blokatorima uključujući infliksimab. Ova rijetka vrsta limfoma T-stanica ima vrlo agresivan tijek i obično smrtni ishod. Kod primjene lijeka Remicade svi ovakvi slučajevi dogodili su se u bolesnika s Crohnovom bolešću ili ulceroznim kolitisom i to većinom u adolescenata ili mlađih odraslih muškaraca. Svi su ti bolesnici primili terapiju azatioprinom (AZA) ili 6-MP istodobno ili neposredno prije primjene lijeka Remicade. Treba pomno razmotriti potencijalni rizik primjene kombinacije AZA odnosno 6-MP i lijeka Remicade. Ne može se isključiti rizik razvoja hepatospleničkog limfoma T-stanica u bolesnika koji se liječe lijekom Remicade (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Ima naznaka da istodobna primjena metotreksata i drugih imunomodulatora u bolesnika s reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom i Crohnovom bolešću smanjuje stvaranje protutijela na infliksimab i povećava koncentraciju infliksimaba u plazmi. Međutim, ti rezultati nisu pouzdani zbog ograničenja metoda koje se koriste u analizi infliksimaba i protutijela na infliksimab u serumu.

Čini se da kortikosteroidi nemaju klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku infliksimaba.

Ne preporučuje se primjena lijeka Remicade u kombinaciji s drugim biološkim lijekovima koji se primjenjuju za liječenje istih stanja kao i Remicade, uključujući anakinru i abatacept (vidjeti dio 4.4).

Ne preporučuje se istodobna primjena živih cjepiva s lijekom Remicade (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju koristiti odgovarajuću kontracepciju za sprečavanje trudnoće i nastaviti je koristiti najmanje 6 mjeseci nakon primjene posljednje doze lijeka Remicade.

Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci na umjereni velikom broju (približno 450) trudnoća izloženih infliksimabu u kojih je ishod bio poznat, uključujući ograničeni broj (približno 230) trudnoća izloženih tijekom prvog tromjesečja, nisu pokazali neočekivane učinke na ishod trudnoće. Budući da inhibira TNF α , primjena infliksimaba tijekom trudnoće može utjecati na normalan imunološki odgovor novorođenčeta. U istraživanju razvojne toksičnosti provedenom na miševima pomoću analognog protutijela koje selektivno inhibira funkcionalnu aktivnost mišjeg TNF α , nije bilo znakova toksičnosti za majku, embriotoksičnosti ni teratogenosti (vidjeti dio 5.3).

Kliničko iskustvo je premalo za isključivanje rizika te se stoga ne preporučuje primjena infliksimaba u trudnoći.

Infliksimab prolazi kroz placantu i prisutan je do šest mjeseci u serumu dojenčadi čije su majke tijekom trudnoće liječene infliksimabom. Posljedica toga može biti povećan rizik od razvoja infekcije u te dojenčadi. Ne preporučuje se primjena živih cjepiva u dojenčadi izloženoj infliksimabu *in utero* tijekom šest mjeseci od posljednje infuzije infliksimaba koju je majka primila u trudnoći (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se infliksimab u majčino mlijeko niti dolazi li do sustavne apsorpcije nakon hranjenja. Budući da se humani imunoglobulini izlučuju u majčino mlijeko, žene ne smiju dojiti najmanje šest mjeseci nakon liječenja lijekom Remicade.

Plodnost

Nema dovoljno pretkliničkih podataka da bi se donio zaključak o utjecaju infliksimaba na plodnost i opću reproduktivnu funkciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Remicade može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Nakon primjene lijeka Remicade može nastupiti omaglica (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima bile su infekcije gornjih dišnih puteva, koje su nastupile u 25,3% bolesnika liječenih infliksimabom u odnosu na 16,5% bolesnika u kontrolnoj skupini. Najozbiljnije nuspojave povezane s primjenom TNF-blokatora, koje su prijavljene za Remicade, uključuju reaktivaciju hepatitis B (HBV), kongestivno zatajenje srca, teške infekcije (uključujući sepsu, oportunističke infekcije i tuberkulozu), serumsku bolest (reakcija kasne preosjetljivosti), hematološke reakcije, sistemski eritematozni lupus/sindrom sličan lupusu, demijelinizacijske poremećaje, poremećaje jetre i žuči, limfom, hepatosplenički limfom T-stanica, intestinalne ili perianalne apscese (kod Crohnove bolesti) i ozbiljne reakcije vezane uz infuziju (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

U Tablici 1 navedene su nuspojave koje se temelje na iskustvu iz kliničkih ispitivanja kao i nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, od kojih su neke imale smrtni ishod. Unutar organskih sustava, nuspojave su navedene prema sljedećim kategorijama učestalosti pojavljivanja: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar iste kategorije učestalosti nuspojave su navedene od težih prema lakšima.

Tablica 1
Nuspojave u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet

Infekcije i infestacije <ul style="list-style-type: none"> Vrlo često: virusne infekcije (npr. gripa, infekcija virusom herpesa) Često: bakterijske infekcije (npr. sepsa, celulitis, apsces) Manje često: tuberkuloza, gljivične infekcije (npr. kandidijaza) Rijetko: meningitis, oportunističke infekcije (kao što su invazivne gljivične infekcije [pneumocistoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcidiodomikoza, kriptokokoza, blastomikoza], bakterijske infekcije [atipična mikobakterijska infekcija, listerioza, salmonelozu] i virusne infekcije [citomegalovirus]), parazitske infekcije, reaktivacija hepatitis-a B
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe) <ul style="list-style-type: none"> Rijetko: limfom, ne-Hodgkinov limfom, Hodgkinova bolest, leukemija, melanom Nepoznato: hepatosplenički limfom T-stanica (prvenstveno u adolescenata i mlađih odraslih bolesnika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom), karcinom Merkelovih stanica
Poremećaji krvi i limfnog sustava

	<p>Često: neutropenija, leukopenija, anemija, limfadenopatija Manje često: trombocitopenija, limfopenija, limfocitoza Rijetko: agranulocitoza, trombotička trombocitopenična purpura, pancitopenija, hemolitička anemija, idiopatska trombocitopenična purpura</p>
Poremećaji imunološkog sustava	<p>Često: alergijske reakcije dišnog sustava Manje često: anafilaktička reakcija, sindrom sličan lupusu, serumska bolest ili reakcije nalik serumskoj bolesti Rijetko: anafilaktički šok, vaskulitis, reakcija nalik na sarkoidozu</p>
Psihijatrijski poremećaji	<p>Često: depresija, nesanica Manje često: amnezija, agitiranost, konfuzija, somnolencija, nervoza Rijetko: apatija</p>
Poremećaji živčanog sustava	<p>Vrlo često: glavobolja Često: vrtoglavica, omaglica, hipoestezija, parestezija Manje često: napadaji, neuropatija Rijetko: transverzalni mijelitis, demijelinizacijski poremećaji središnjeg živčanog sustava (bolest nalik multiploj sklerozi i optički neuritis), demijelinizacijski poremećaji perifernog živčanog sustava (kao što su Guillain–Barréov sindrom, kronična upalna demijelinizacijska polineuropatija i multifokalna motorička neuropatija)</p>
Poremećaji oka	<p>Često: konjunktivitis Manje često: keratitis, periorbitalni edem, hordeolum Rijetko: endoftalmitis Nepoznato: prolazan gubitak vida koji se javlja tijekom ili do 2 sata nakon infuzije</p>
Srčani poremećaji	<p>Često: tahikardija, palpitacije Manje često: zatajenje srca (novonastalo ili pogoršanje postojećeg), aritmija, sinkopa, bradikardija Rijetko: cijanoza, perikardijalni izljev Nepoznato: ishemija miokarda/infarkt miokarda koji se javljaju tijekom ili do 2 sata nakon infuzije</p>
Krvožilni poremećaji	<p>Često: hipotenzija, hipertenzija, ekhimoza, navala vrućine, crvenilo Manje često: periferna ishemija, tromboflebitis, hematom Rijetko: zatajenje cirkulacije, petehije, vazospazam</p>
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	<p>Vrlo često: infekcija gornjih dišnih puteva, sinusitis Često: infekcija donjih dišnih puteva (npr. bronhitis, pneumonija), dispneja, epistaksia Manje često: edem pluća, bronhospazam, pleuritis, pleuralni izljev Rijetko: intersticijska bolest pluća (uključujući brzu progresivnu bolest, fibrozu pluća i pneumonitis)</p>
Poremećaji probavnog sustava	<p>Vrlo često: bol u abdomenu, mučnina Često: gastrointestinalno krvarenje, proljev, dispepsija, gastroeozofagealni refluks, konstipacija Manje često: perforacija crijeva, stenoza crijeva, divertikulitis, pankreatitis, heilitis</p>
Poremećaji jetre i žuči	

	<p>Često: patološki poremećaj funkcije jetre, povišene transaminaze</p> <p>Manje često: hepatitis, hepatocelularna oštećenja, kolecistitis</p> <p>Rijetko: autoimuni hepatitis, žutica</p> <p>Nepoznato: zatajenje jetre</p>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<p>Često: novonastala psorijaza ili pogoršanje postojeće uključujući pustularnu psorijazu (primarno palmarnu i plantarnu), urtikarija, osip, svrbež, hiperhidroza, suha koža, gljivični dermatitis, ekcem, alopecija</p> <p>Manje često: bulozne erupcije, onihomikoza, seboreja, rozacea, papilomi, hiperkeratoza, poremećaj pigmentacije</p> <p>Rijetko: toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, furunkuloza</p>
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<p>Često: artralgija, mialgija, bol u ledima</p>
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<p>Često: infekcija mokraćnih puteva</p> <p>Manje često: pijelonefritis</p>
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	<p>Manje često: vaginitis</p>
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<p>Vrlo često: reakcije vezane uz infuziju, bol</p> <p>Često: bol u prsim, umor, vrućica, reakcije na mjestu injekcije, zimica, edem</p> <p>Manje često: otežano zacjeljivanje</p> <p>Rijetko: granulomatozna lezija</p>
Pretrage	<p>Manje često: pozitivan nalaz na autoantitijela</p> <p>Rijetko: odstupanje od normalne vrijednosti faktora komplementa</p>

Reakcije vezane uz infuziju

Reakcija vezana uz infuziju u kliničkim je ispitivanjima definirana kao svaki štetan dogadaj koji nastupi tijekom davanja infuzije ili u roku od jednog sata nakon infuzije. U kliničkim ispitivanjima faze III reakciju vezanu uz infuziju razvilo je 18% bolesnika liječenih infliksimabom u odnosu na 5% bolesnika koji su dobivali placebo. Sveukupno je reakciju vezanu uz infuziju imao veći udio bolesnika koji su primali infliksimab kao monoterapiju u odnosu na bolesnike koji su primali infliksimab istodobno s imunomodulatorima. U oko 3% bolesnika liječenje je prekinuto zbog reakcija vezanih uz infuziju i svi su se bolesnici oporavili s ili bez medicinskog liječenja. Među bolesnicima koji su primali infliksimab i imali reakciju na infuziju u uvodnom razdoblju liječenja do 6. tjedna, njih je 27% imalo reakciju na infuziju i tijekom terapije održavanja od 7. do 54. tjedna. Među bolesnicima koji nisu imali reakciju na infuziju u uvodnom razdoblju liječenja, 9% ih je imalo reakciju na infuziju tijekom terapije održavanja.

U kliničkom ispitivanju bolesnika s reumatoidnim artritisom (ASPIRE) prve 3 infuzije morale su se davati tijekom 2 sata. U bolesnika koji nisu imali ozbiljne reakcije na infuziju trajanje sljedećih infuzija moglo se smanjiti na najmanje 40 minuta. U ovom je ispitivanju 66% bolesnika (686 od 1040) primilo barem jednu infuziju u skraćenom trajanju od 90 minuta ili manje, a 44% bolesnika (454 od 1040) barem jednu infuziju u skraćenom trajanju od 60 minuta ili manje. Među bolesnicima liječenima infliksimabom koji su primili barem jednu infuziju u skraćenom trajanju, reakcije vezane uz infuziju javile su se u njih 15%, dok su se ozbiljne reakcije na infuziju javile u 0,4% bolesnika.

U kliničkom ispitivanju bolesnika s Crohnovom bolešću (SONIC), reakcije vezane uz infuziju javile su se u 16,6% (27/163) bolesnika koji su primali monoterapiju infliksimabom, 5% (9/179) bolesnika

koji su primali infliksimab u kombinaciji s AZA i 5,6% (9/161) bolesnika koji su primali AZA kao monoterapiju. Nastupila je jedna ozbiljna reakcija na infuziju (< 1%) u bolesnika koji je primao monoterapiju infliksimabom.

Nakon stavljanja lijeka u promet bilo je slučajeva reakcija nalik anafilaksiji, uključujući edem grkljana/ždrijela i teški bronhospazam te napadaje, koje su se povezivale s primjenom lijeka Remicade. U izuzetno rijetkim slučajevima prijavljeni su prolazan gubitak vida i ishemija miokarda/infarkt miokarda koji su se javili tijekom ili do 2 sata nakon primanja infuzije lijeka Remicade (vidjeti dio 4.4).

Reakcije na infuziju nakon ponovne primjene lijeka Remicade

Provedeno je kliničko ispitivanje bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom kako bi se ocijenile djelotvornost i sigurnost dugotrajne terapije održavanja u odnosu na ponovno davanje uvodnog režima liječenja lijekom Remicade (najviše četiri infuzije u 0., 2., 6. i 14. tjednu) nakon ponovnog izbjivanja bolesti. Bolesnici nisu istodobno primali terapiju imunosupresivima. U skupini u kojoj je ponovljena uvodna shema liječenja ozbiljnu reakciju na infuziju razvilo je 4% (8/219) bolesnika u odnosu na < 1% bolesnika (1/222) koji su primali terapiju održavanja. Većina ozbiljnih reakcija na infuziju pojavila se tijekom druge infuzije u 2. tjednu. Interval između zadnje doze održavanja i prve doze ponovljenog uvodnog režima liječenja kretao se od 35 do 231 dana. Simptomi su uključivali, ali nisu bili ograničeni na dispneju, urtikariju, edem lica i hipotenziju. U svim je slučajevima liječenje lijekom Remicade bilo prekinuto i/ili uvedeno drugo liječenje, uz potpuno povlačenje znakova i simptoma.

Reakcije kasne preosjetljivosti

U kliničkim su ispitivanjima reakcije kasne preosjetljivosti bile manje česte i javljale su se nakon što se Remicade nije primjenjivao u razdoblju kraćem od godinu dana. U ispitivanjima psorijaze reakcije kasne preosjetljivosti događale su se u ranoj fazi liječenja. Znakovi i simptomi obuhvaćali su mialgiju i/ili artralgiju s vrućicom i/ili osipom, dok su neki bolesnici razvili pruritus, edem lica, šaka ili usana, disfagiju, urtikariju, grlobolju i glavobolju.

Nema dovoljno podataka o incidenciji reakcija kasne preosjetljivosti nakon prekida davanja lijeka u trajanju duljem od jedne godine, ali ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju na povećanje rizika od kasne preosjetljivosti što je dulje razdoblje u kojemu se lijek ne primjenjuje (vidjeti dio 4.4).

U jednogodišnjem kliničkom ispitivanju u kojemu se ispitivalo ponovljeno davanje infuzije bolesnicima s Crohnovom bolešću (ispitivanje ACCENT I), incidencija reakcija nalik serumskoj bolesti iznosila je 2,4%.

Imunogenost

U bolesnika koji su razvili protutijela na infliksimab vjerovatnost pojave reakcija vezanih uz infuziju bila je veća (približno 2 do 3 puta). Čini se da istodobna primjena imunosupresiva smanjuje učestalost reakcija vezanih uz infuziju.

U kliničkim ispitivanjima primjene jednokratnih i višekratnih doza infliksimaba od 1 do 20 mg/kg, protutijela na infliksimab otkrivena su u 14% bolesnika koji su primali neku imunosupresivnu terapiju te u 24% bolesnika koji nisu primali imunosupresivnu terapiju. Protutijela na infliksimab razvila su se u 8% bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su liječeni po preporučenom režimu ponavljane primjene s metotreksatom. U bolesnika s psorijatičnim artritisom koji su primali dozu od 5 mg/kg s ili bez metotreksata, protutijela su se pojavila u ukupno 15% bolesnika (protutijela su se pojavila u 4% bolesnika koji su primali metotreksat i u 26% bolesnika koji nisu početno primali metotreksat). Među bolesnicima s Crohnovom bolešću koji su primali terapiju održavanja ukupno je 3,3% bolesnika koji su primali imunosupresive i 13,3% bolesnika koji nisu primali imunosupresive razvilo protutijela na infliksimab. Incidencija razvoja protutijela bila je 2-3 puta veća u bolesnika koji su povremeno liječeni. Zbog ograničenja metode negativni rezultati testa ne isključuju prisutnost protutijela na infliksimab. U nekih bolesnika koji su razvili visoki titar protutijela na infliksimab bilo je dokaza smanjene djelotvornosti lijeka. Približno 28% bolesnika s psorijazom liječenih infliksimabom kao terapijom održavanja bez istodobnog liječenja imunomodulatorima razvilo je protutijela na infliksimab (vidjeti dio 4.4: "Reakcije na infuziju i preosjetljivost").

Infekcije

U bolesnika liječenih lijekom Remicade opažene su tuberkuloza, bakterijske infekcije uključujući sepsu i pneumoniju, invazivne gljivične, virusne i druge oportunističke infekcije. Neke od tih infekcija imale su smrtni ishod. Najčešće prijavljene oportunističke infekcije sa stopom smrtnosti > 5% uključuju pneumocistozu, kandidijazu, listeriozu i aspergilozu (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim su se ispitivanjima infekcije pojavile u 36% bolesnika liječenih infliximabom, u usporedbi s 25% bolesnika koji su dobivali placebo.

U kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa, incidencija teških infekcija, uključujući pneumoniju, bila je veća u skupini bolesnika liječenih infliximabom i metotreksatom nego u skupini koja je primala samo metotreksat, osobito pri dozama od 6 mg/kg ili višim (vidjeti dio 4.4).

Nakon stavljanja lijeka u promet infekcije su bile najčešća spontano prijavljena ozbiljna nuspojava. Neki su slučajevi imali smrtni ishod. Gotovo 50% prijavljenih smrtnih slučajeva bilo je povezano s infekcijom. Prijavljeni su slučajevi tuberkuloze, ponekad sa smrtnim ishodom, uključujući milijarnu tuberkulozu i ekstrapulmonalnu tuberkulozu (vidjeti dio 4.4).

Zločudne i limfoproliferativne bolesti

U kliničkim ispitivanjima s infliximabom u kojima je liječeno 5780 bolesnika, što predstavlja ukupno 5494 bolesnik-godina, otkriveno je 5 slučajeva limfoma i 26 slučajeva zločudnih bolesti koje nisu bili limfomi, u odnosu na niti jedan slučaj limfoma i jedan slučaj zločudne bolesti koja nije bila limfom u 1600 bolesnika koji su primali placebo, što predstavlja ukupno 941 bolesnik-godinu.

Dugoročnim praćenjem sigurnosti u nastavku kliničkih ispitivanja infliximaba u trajanju do 5 godina, što predstavlja ukupno 6234 bolesnik-godina (3210 bolesnika), prijavljeno je 5 slučajeva limfoma i 38 slučajeva zločudne bolesti koja nije bila limfom.

Slučajevi zločudnih bolesti, uključujući limfom, prijavljeni su i nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4.).

U eksplorativnom kliničkom ispitivanju u bolesnika s srednje teškim do teškim KOPB-om koji su bili aktivni ili bivši pušači, 157 odraslih bolesnika liječilo se sličnim dozama lijeka Remicade kakve su se primjenjivale u bolesnika s reumatoidnim artritisom i onih s Crohnovom bolešću. Devet bolesnika razvilo je zločudnu bolest, uključujući limfom u jednom slučaju. Medijan trajanja praćenja iznosio je 0,8 godina (incidencija 5,7% [95% CI 2,65%-10,6%]). U kontrolnoj skupini od 77 bolesnika zabilježen je jedan slučaj zločudne bolesti (medijan trajanja praćenja bio je 0,8 godina; incidencija 1,3% [95% CI 0,03%-7,0%]). Većina zločudnih promjena razvila se na plućima, glavi i vratu.

Nadalje, nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su rijetki slučajevi hepatospleničkog limfoma T-stanica u bolesnika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom liječenih lijekom Remicade, većinom u adolescenata i mlađih odraslih muškaraca (vidjeti dio 4.4).

Zatajenje srca

U kliničkom ispitivanju faze II s ciljem procjene učinka lijeka Remicade na kongestivno zatajenje srca uočena je veća incidencija mortaliteta uslijed pogoršanja srčane funkcije u bolesnika liječenih lijekom Remicade, osobito u onih koji su primali dozu veću od 10 mg/kg (tj. dvostruko veću od maksimalne odobrene doze). U tom je ispitivanju 150 bolesnika s kroničnim zatajenjem srca NYHA stupnja III-IV (ejekcijska frakcija lijeve klijetke ≤ 35%) liječeno sa 3 infuzije lijeka Remicade u dozi od 5 mg/kg odnosno 10 mg/kg ili placebom tijekom 6 tjedana. Nakon 38 tjedana umrlo je 9 od 101 bolesnika liječenih lijekom Remicade (dvoje koji su primali dozu od 5 mg/kg i sedmero koji su primali dozu od 10 mg/kg), dok je među 49 bolesnika koji su primali placebo zabilježen samo jedan smrtni slučaj. Nakon stavljanja lijeka u promet bilo je prijava pogoršanja zatajenja srca u bolesnika s ili bez utvrđenih precipitirajućih čimbenika koji su primali Remicade. Također je nakon stavljanja lijeka u promet u rijetkim slučajevima prijavljeno novonastalo zatajenje srca, uključujući zatajenje srca u bolesnika u kojih prethodno nije bila utvrđena kardiovaskularna bolest. Neki od tih bolesnika bili su mlađi od 50 godina.

Hepatobilijarne nuspojave

U kliničkim ispitivanjima opažen je blagi do umjereni porast vrijednosti ALT i AST u bolesnika koji su primali Remicade, ali nije došlo do razvoja teškog oštećenja jetre. Opažen je povišen ALT ≥ 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) (vidjeti Tablicu 2). Povišene aminotransferaze (češće ALT nego AST) primjećene su u većem postotku u bolesnika koji su primali Remicade nego u kontrolnim skupinama, kako pri primjeni lijeka Remicade u monoterapiji, tako i pri primjeni u kombinaciji s drugim imunosupresivima. Poremećaji vrijednosti aminotransferaza većinom su bili prolaznog karaktera, iako je u manjeg broja bolesnika povišenje koncentracije tih enzima trajalo dulje. Bolesnici s povišenim ALT-om i AST-om u pravilu nisu imali simptoma, a odstupanja bi se smanjila ili vratila na normalne vrijednosti bilo s nastavkom ili prekidom davanja lijeka Remicade ili modifikacijom istodobno primijenjenih lijekova. Nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika koji su primali Remicade prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi žutice i hepatitisa, koji je u nekim slučajevima imao obilježja autoimunog hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

Tablica 2
Udio bolesnika s povišenom aktivnošću ALT-a u kliničkim ispitivanjima

Indikacija	Broj bolesnika ³		Medijan praćenja (tjedni) ⁴		$\geq 3 \times GGN$		$\geq 5 \times GGN$	
	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab
Reumatoidni artritis ¹	375	1087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Crohnova bolest ²	324	1034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4%	N/A	1,5%
Ulcerozni kolitis	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Ulcerozni kolitis u pedijatrijskih bolesnika	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7%	N/A	1,7%
Ankilozantni spondilitis	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Psorijatični artritis	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Plak psorijaza	281	1175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

- Bolesnici u placebo skupini primali su metotreksat, dok su bolesnici u infliximab skupini primali i infliximab i metotreksat.
- Bolesnici u placebo skupini u dva klinička ispitivanja faze III u Crohnovoj bolesti, ACCENT I i ACCENT II, primili su inicijalnu dozu infliximaba od 5 mg/kg na početku ispitivanja, dok su u fazi održavanja primali placebo. Bolesnici koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala placebo tijekom terapije održavanja, a kasnije prebačeni u skupinu koja je primala infliximab, u svrhu analize ALT-a uključeni su u skupinu koja je primala infliximab. U kliničkom ispitivanju faze IIIb u Crohnovoj bolesti, pod nazivom SONIC, bolesnici u placebo skupini primali su AZA u dozi od 2,5 mg/kg/dan kao aktivnu kontrolu uz placebo infuzije infliximaba.
- Broj bolesnika uključenih u analizu ALT-a.
- Medijan praćenja temelji se na broju liječenih bolesnika.

Antinuklearna protutijela (ANA)/protutijela na dvolančanu DNK (dsDNA)

Oprilike polovica bolesnika liječenih infliximabom u kliničkim ispitivanjima koji su na početku ispitivanja bili negativni na ANA postali su pozitivni na ANA tijekom ispitivanja, u odnosu na približno jednu petinu bolesnika koji su primali placebo. Protutijela na dvolančanu DNK po prvi puta su otkrivena u oko 17% bolesnika liječenih infliximabom, u odnosu na 0% bolesnika koji su primali placebo. Na zadnjem je pregledu 57% bolesnika liječenih infliximabom imalo pozitivan nalaz protutijela na dvolančanu DNK. Ipak, učestalost prijavljivanja lupusa i sindroma nalik lupusu i dalje je manje česta (vidjeti dio 4.4.).

Pedijatrijska populacija

Bolesnici s juvenilnim reumatoidnim artritisom

Kliničko ispitivanje lijeka Remicade provedeno je u 120 bolesnika (dobni raspon: 4-17 godina) s aktivnim juvenilnim reumatoidnim artritisom usprkos liječenju metotreksatom. Bolesnici su kao uvodnu terapiju primili 3 doze infliksimaba u dozi od 3 mg/kg (u 0., 2. i 6. tjednu) ili 6 mg/kg (u 14., 16. i 20. tjednu), a nakon toga se provodila terapija održavanja svakih 8 tjedana, u kombinaciji s metotreksatom.

Reakcije na infuziju

Reakcije na infuziju javile su se u 35% bolesnika s juvenilnim reumatoidnim artritisom koji su primali dozu od 3 mg/kg i u 17,5% bolesnika koji su primali dozu od 6 mg/kg. U skupini koja je primala dozu od 3 mg/kg lijeka Remicade, 4 od 60 bolesnika imala su ozbiljnu reakciju na infuziju dok su 3 bolesnika prijavila moguću anafilaktičku reakciju (od kojih su 2 bile među ozbiljnim reakcijama na infuziju). U skupini koja je primala dozu od 6 mg/kg, 2 od 57 bolesnika imala su ozbiljnu reakciju na infuziju, od kojih se u jednog moglo raditi o anafilaktičkoj reakciji (vidjeti dio 4.4).

Imunogenost

Protutijela na infliksimab razvila su se u 38% bolesnika koji su primali dozu od 3 mg/kg te u 12% bolesnika koji su primali dozu od 6 mg/kg. Titar protutijela bio je zamjetno viši u skupini koja je primala dozu od 3 mg/kg nego u skupini koja je primala dozu od 6 mg/kg.

Infekcije

Infekcije su se javile u 68% djece (41/60) koja su primala infliksimab u dozi od 3 mg/kg tijekom 52 tjedna, u 65% djece (37/57) koja su primala infliksimab u dozi od 6 mg/kg tijekom 38 tjedana i u 47% djece (28/60) koja su primala placebo tijekom 14 tjedana (vidjeti dio 4.4).

Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika

Sljedeći štetni događaji prijavljeni su češće u djece s Crohnovom bolešću uključene u kliničko ispitivanje REACH (vidjeti dio 5.1) nego u odraslih bolesnika s Crohnovom bolešću: anemija (10,7%), krv u stolici (9,7%), leukopenija (8,7%), navala crvenila (8,7%), virusne infekcije (7,8%), neutropenija (6,8%), lomovi kostiju (6,8%), bakterijske infekcije (5,8%) i alergijske reakcije dišnog sustava (5,8%). O ostalim posebnostima raspravlja se u dalnjem tekstu.

Reakcije vezane uz infuziju

U kliničkom ispitivanju REACH ukupno je 17,5% randomiziranih bolesnika imalo jednu ili više reakcija na infuziju. Ozbiljnih reakcija na infuziju nije bilo, a dva su ispitanika u kliničkom ispitivanju REACH imala anafilaktičke reakcije koje nisu bile ozbiljne.

Imunogenost

Protutijela na infliksimab otkrivena su u 3 pedijatrijska bolesnika (2,9%).

Infekcije

U kliničkom ispitivanju REACH infekcije su prijavljene u 56,3% randomiziranih ispitanika liječenih infliksimabom. Infekcije su prijavljene češće u ispitanika koji su primali infuzije svakih 8 tjedana (73,6%), nego u onih koji su ih primali svakih 12 tjedana (38,0%), dok su ozbiljne infekcije zabilježene u 3 ispitanika koji su terapiju održavanja primali svakih 8 tjedana i u 4 ispitanika koji su je primali svakih 12 tjedana. Najčešće prijavljene infekcije bile su infekcije gornjih dišnih puteva i faringitis, a najčešće prijavljena ozbiljna infekcija bio je apses. Prijavljena su i 3 slučaja pneumonije (1 ozbiljan) i 2 slučaja herpesa zoster (niti jedan ozbiljan).

Ulcerozni kolitis u pedijatrijskih bolesnika

Ukupno uvezši, nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ulcerognog kolitisa u pedijatrijskih bolesnika (C0168T72) i odraslih (ACT 1 i ACT 2) općenito su bile konzistentne. U ispitivanju C0168T72 najčešće nuspojave bile su infekcije gornjih dišnih puteva, faringitis, bol u abdomenu, vrućica i glavobolja. Najčešći štetni događaj bilo je pogoršanje ulcerognog kolitisa, čija je incidencija bila viša u bolesnika koji su terapiju primali svakih 12 tjedana nego u onih koji su je primali svakih 8 tjedana.

Reakcije vezane uz infuziju

Ukupno je 8 od 60 liječenih bolesnika (13,3%) imalo jednu ili više reakcija na infuziju. Reakcije su se javile u 4 od 22 bolesnika (18,2%) u skupini koja je terapiju održavanja primala svakih 8 tjedana te u 3 od 23 bolesnika (13,0%) koji su terapiju primali svakih 12 tjedana. Nisu prijavljene ozbiljne reakcije na infuziju. Sve su reakcije na infuziju bile blagog ili umjerenog intenziteta.

Imunogenost

Protutijela na infliximab su do kraja 54. tjedna otkrivena u 4 bolesnika (7,7%).

Infekcije

Infekcije su prijavljene u 31 od 60 liječenih bolesnika (51,7%) u ispitivanju C0168T72, od kojih je u njih 22 (36,7%) bila potrebna peroralna ili parenteralna antibiotska terapija. Udio bolesnika s infekcijama u ispitivanju C0168T72 bio je sličan kao u ispitivanju Crohnove bolesti u pedijatrijskih bolesnika (REACH), ali veći nego udio u ispitivanjima ulceroznog kolitisa u odraslih (ACT 1 i ACT 2). Ukupna incidencija infekcija u ispitivanju C0168T72 bila je 13/22 (59%) u skupini koja je primala terapiju održavanja svakih 8 tjedana, a 14/23 (60,9%) u skupini koja je tu terapiju primala svakih 12 tjedana. Najčešće prijavljene infekcije dišnog sustava bile su infekcije gornjih dišnih puteva (7/60 [12%]) i faringitis (5/60 [8%]). Ozbiljne infekcije zabilježene su u 12% svih liječenih bolesnika (7/60).

U ovom je ispitivanju bilo više bolesnika u dobnoj skupini od 12 do 17 godina (45/60 [75,0%]) nego u dobnoj skupini od 6 do 11 godina (15/60 [25,0%]). Iako je broj bolesnika u svakoj podskupini premalen da bi omogućio donošenje konačnih zaključaka o utjecaju dobi na sigurnost primjene, u mlađoj je dobnoj skupini bio veći udio bolesnika s ozbiljnim štetnim događajima zbog primjene lijeka kao i veći udio onih koji su prekinuli liječenje zbog tih događaja nego u starijoj skupini. Iako je postotak bolesnika koji su dobili infekciju također bio veći u mlađoj dobnoj skupini, udio ozbiljnih infekcija bio je sličan u obje dobne skupine. Ukupni udjeli štetnih događaja i reakcija na infuziju bili su slični u dobnoj skupini od 6-11 godina i onoj od 12-17 godina.

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Ozbiljne nuspojave infliximaba u pedijatrijskih bolesnika spontano prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet obuhvaćaju zločudne bolesti među kojima i hepatosplenički limfom T-stanica, prolazne poremećaje vrijednosti jetrenih enzima, sindrome slične lupusu i pozitivan nalaz autoprotilijela (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Dodatne informacije o posebnim populacijama

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

U kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa, incidencija ozbiljnih infekcija u skupini koja je liječena infliximabom i metotreksatom bila je veća u bolesnika u dobi od 65 ili više godina (11,3%) nego u onih mlađih od 65 godina (4,6%). U bolesnika koji su liječeni samo metotreksatom, incidencija ozbiljnih infekcija bila je 5,2% u bolesnika u dobi od 65 ili više godina u odnosu na 2,7% u bolesnika mlađih od 65 godina (vidjeti dio 4.4).

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja. Primjena jednokratnih doza do 20 mg/kg nije izazvala toksične učinke.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: inhibitori faktora nekroze tumora alfa (TNF α), ATK oznaka: L04AB02

Mehanizam djelovanja

Infliximab je kimerično ljudsko-mišje monoklonsko protutijelo koje se vezuje s velikim afinitetom za

H A L M E D
26 - 04 - 2013
O D O B R E N O

topive i transmembranske oblike faktora nekroze tumora alfa (TNF α), ali ne i za limfotoksin alfa (TNF β).

Farmakodinamički učinci

Infliximab inhibira funkcionalno djelovanje TNF α u raznim vrstama bioloških pokusa *in vitro*. Infliximab je spriječio bolest u transgeničnih miševa koji razvijaju poliartritis kao posljedicu konstitutivne ekspresije humanog TNF α , a kada je primjenjen nakon nastupa bolesti, omogućio je cijeljenje erodiranih zglobova. *In vivo*, infliximab brzo stvara stabilne komplekse s humanim TNF α , što se događa usporedno s gubitkom bioaktivnosti TNF α .

Povišene koncentracije TNF α pronađene su u zglobovima bolesnika s reumatoidnim artritidom i povezane su s pojačanom aktivnošću bolesti. Tijekom liječenja reumatoidnog artritisa infliximabom smanjili su se infiltrati upalnih stanica u područjima upale u zglobu kao i ekspresija molekula koje posreduju pri staničnoj adheziji, kemoatrakciji i razgradnji tkiva. Nakon liječenja infliximabom, bolesnici su imali snižene koncentracije interleukina 6 (IL-6) i C-reaktivnog proteina (CRP) u serumu u odnosu na vrijednosti na početku liječenja, dok je u bolesnika s reumatoidnim artritidom i sniženom koncentracijom hemoglobina na početku liječenja došlo do povišenja koncentracije hemoglobina. U odnosu na stanice neliječenih bolesnika nije opaženo značajno smanjenje broja limfocita u perifernoj krvi bolesnika koji su primali infliximab niti njihovog proliferativnog odgovora na mitogenu stimulaciju *in vitro*. U bolesnika s psorijazom, liječenje infliximabom dovelo je do smanjenja upale u epidermalnom sloju i normalizacije diferencijacije keratocita u psorijatičnim plakovima. U bolesnika s psorijatičnim artritidom kratkotrajno liječenje lijekom Remicade smanjilo je broj T-stanica i krvnih žila u sinovijalnoj membrani i koži zahvaćenoj psorijazom.

Histološka analiza uzorka kolona uzetih biopsijom prije i 4 tjedna nakon primjene infliximaba pokazala je značajno smanjenje mjerljivog TNF α . Liječenje bolesnika s Crohnovom bolešću infliximabom također je bilo povezano sa značajnjim smanjenjem CRP-a, upalnog biljega čija je koncentracija u serumu tih bolesnika često povećana. Ukupan broj perifernih bijelih krvnih stanica bio je minimalno promijenjen u bolesnika liječenih infliximabom, iako su promjene u limfocitima, monocitima i neutrofilima odražavale pomak prema normalnim rasponima. Mononuklearne stanice u perifernoj krvi bolesnika liječenih infliximabom pokazale su neumanjenu proliferativnu sposobnost odgovora na stimulaciju u usporedbi s neliječenim bolesnicima. Nakon liječenja infliximabom nisu primijećene značajne promjene u proizvodnji citokina od strane stimuliranih mononuklearnih stanica u perifernoj krvi. Analiza mononuklearnih stanica u lamini proprii, dobivenih biopsijom sluznice crijeva, pokazala je da je liječenje infliximabom dovelo do smanjenja broja stanica koje mogu izraziti TNF α i interferon γ . Dodatna histološka istraživanja pružila su dokaze da liječenje infliximabom smanjuje infiltraciju upalnih stanica u zahvaćena područja crijeva te prisutnost upalnih biljega na tim mjestima. Endoskopska istraživanja sluznice crijeva pokazala su znakove zacijaljenja sluznice u bolesnika liječenih infliximabom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Reumatoidni artritis u odraslih bolesnika

Djelotvornost infliximaba ispitivana je u dva multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, pivotalna klinička ispitivanja: ATTRACT i ASPIRE. U oba je ispitivanja bila dopuštena istodobna primjena ustaljenih doza folne kiseline, peroralnih kortikosteroida (≤ 10 mg dnevno) i/ili nesteroidnih protuupalnih lijekova.

Primarne mjere ishoda bile su smanjenje znakova i simptoma prema kriterijima Američkog reumatološkog društva (*American College of Rheumatology*, ACR) (ACR20 za ATTRACT, granična vrijednost ACR-N za ASPIRE), sprečavanje struktturnog oštećenja zglobova te poboljšanje funkcionalne sposobnosti. Smanjenje znakova i simptoma bilo je definirano kao najmanje 20%-tno poboljšanje (ACR20) s obzirom na broj osjetljivih i otečenih zglobova te poboljšanje u tri od sljedećih pet kriterija: (1) općoj ocjeni ispitivača, (2) općoj ocjeni bolesnika, (3) mjerilu funkcije/ograničenja, (4) vizualnoj analognoj skali boli i (5) brzini sedimentacije eritrocita ili C-reaktivnog proteina. Za ACR-N su korišteni isti kriteriji kao i za ACR20, a rezultat je dobiven izračunavanjem najmanjeg postotka poboljšanja broja otečenih zglobova, broja osjetljivih zglobova i medijana vrijednosti preostalih pet komponenti ACR odgovora. Oštećenje strukture zgloba (erozije i sužavanje zglobnog

prostora) kako na šakama tako i na stopalima mjerilo se u odnosu na početne vrijednosti prema van der Heijdeovoj modifikaciji Sharpove bodovne skale (0-440). Za mjerjenje prosječne promjene fizičke funkcije bolesnika tijekom vremena u odnosu na funkciju na početku ispitivanja rabio se Upitnik za procjenu zdravlja (engl. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ; skala 0-3).

U placebom kontroliranom ispitivanju ATTRACT evaluiran je odgovor na liječenje nakon 30., 54. i 102. tjedna u 428 bolesnika koji su imali aktivni reumatoidni artritis usprkos liječenju metotreksatom. Približno 50% bolesnika pripadalo je funkcionalnoj klasi III. Bolesnici su primili ili placebo ili infliksimab u dozi od 3 mg/kg odnosno 10 mg/kg 0., 2. i 6. tjedna ispitivanja, a zatim svakih 4 ili 8 tjedana. Svi su bolesnici uzimali ustaljenu dozu metotreksata (medijan 15 mg tjedno) tijekom 6 mjeseci prije uključenja u ispitivanje i trebali su nastaviti s uzimanjem istih doza tijekom čitavog ispitivanja.

Rezultati nakon 54 tjedna (ACR20, HAQ i ukupan rezultat prema van der Heijdeovoj modifikaciji Sharpove bodovne skale) prikazani su u Tablici 3. Opažen je veći stupanj kliničkog odgovora (ACR50 i ACR70) u svim skupinama bolesnika koji su primali infliksimab nakon 30 i 54 tjedna u odnosu na bolesnike koji su primali samo metotreksat.

Smanjenje brzine napredovanja strukturalnog oštećenja zglobova (erozije i sužavanje zglobnog prostora) primijećeno je nakon 54 tjedna u svim skupinama bolesnika koji su primali infliksimab (Tablica 3).

Učinci opaženi nakon 54 tjedna održali su se tijekom 102 tjedna. Budući da je veći broj bolesnika prekinuo liječenje, ne može se odrediti značaj razlike u učinku infliksimaba i samog metotreksata.

**Tablica 3
Učinci na ACR20, strukturalna oštećenja zglobova i funkcionalna sposobnost u 54. tjednu, ATTRACT**

		infliksimab ^b					
	Kontrolna skupina ^a	3 mg/kg svakih 8 tjedana	3 mg/kg svaka 4 tjedna	10 mg/kg svakih 8 tjedana	10 mg/kg svaka 4 tjedna	ukupno infliksimab ^b	
Bolesnici s odgovorom ACR20/evaluirani bolesnici (%)	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)	
Ukupan broj bodova ^d (van der Heijdeova modifikacija Sharpove bodovne skale)							
Promjena od početne vrijednosti (srednja vrijednost ± 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	
Medijan (interkvartilni raspon)	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)	
Bolesnici bez pogoršanja/evaluirani bolesnici (%) ^c	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)	
Promjena HAQ-a od početne vrijednosti ^e (evaluirani bolesnici)	87	86	85	87	81	339	
Prosječna vrijednost ± 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 kontrolna skupina = svi su bolesnici imali aktivni reumatoidni artritis usprkos liječenju ustaljenim dozama metotreksata tijekom 6 mjeseci prije uključenja u ispitivanje i trebali su nastaviti s uzimanjem istih doza tijekom čitavog ispitivanja. Dopushtala se istodobna primjena ustaljenih doza peroralnih kortikosteroida (≤ 10 mg/dan) i/ili nesteroidnih protuupalnih lijekova, a davala se i nadomjesna terapija folatima.

^b sve doze infliksimaba davale su se u kombinaciji s metotreksatom i folatima, a u nekim slučajevima i s kortikosteroidima i/ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima

^c p < 0,001 za svaku skupinu liječenu infliksimabom u usporedbi s kontrolnom skupinom

^d veće vrijednosti znače jače oštećenje zgloba

^e HAQ = upitnik za procjenu zdravlja (engl. *Health Assessment Questionnaire*); veće vrijednosti označavaju manji stupanj onesposobljenosti.

U ispitivanju ASPIRE ocjenjivali su se odgovori na terapiju nakon 54 tjedna u 1004 bolesnika s

aktivnim reumatoidnim artritisom (medijan broja otečenih zglobova 19, a osjetljivih zglobova 31) u ranoj fazi (trajanje bolesti \leq 3 godine, medijan 0,6 godina), koji nisu prethodno liječeni metotreksatom. Svi su bolesnici primili metotreksat (doza optimizirana na 20 mg tjedno do 8. tjedna) te ili placebo ili 3 mg/kg odnosno 6 mg/kg infliksimaba, 0., 2., i 6. tjedna ispitivanja, a zatim svakih 8 tjedana. Rezultati nakon 54 tjedna prikazani su u Tablici 4.

Nakon 54 tjedna liječenja u obje skupine bolesnika koji su primali infliksimab + metotreksat došlo je do statistički značajnog poboljšanja simptoma i znakova bolesti u usporedbi s bolesnicima koji su primali samo metotreksat, mjereno udjelom bolesnika koji su postigli odgovor ACR20, 50 i 70.

Više od 90% bolesnika uključenih u ASPIRE imalo je barem dvije upotrebljive rendgenske snimke zglobova. Opaženo je smanjenje brzine napredovanja struktturnog oštećenja zglobova u 30. i 54. tjednu u skupinama bolesnika koji su primali infliksimab + metotreksat, u odnosu na bolesnike koji su liječeni samo metotreksatom.

Tablica 4

Učinci na ACRn, struktturna oštećenja zglobova i funkcionalnu sposobnost u 54. tjednu, ASPIRE

	Inflksimab + MTX	Placebo + MTX	3 mg/kg	6 mg/kg	Kombinirano
Broj randomiziranih ispitanika	282	359	359	363	722
Postotak poboljšanja ACR odgovora					
Prosječna vrijednost \pm SD ^a	24,8 \pm 59,7	37,3 \pm 52,8	42,0 \pm 47,3	39,6 \pm 50,1	
Promjena od početnog ukupnog broja bodova prema van der Heijdeovoj modifikaciji Sharpove bodovne skale ^b					
Prosječna vrijednost \pm SD ^a	3,70 \pm 9,61	0,42 \pm 5,82	0,51 \pm 5,55	0,46 \pm 5,68	
Medijan	0,43	0,00	0,00	0,00	
Prosječek poboljšanja HAQ od početne vrijednosti tijekom razdoblja od 30. do 54. tjedna ^c					
Prosječna vrijednost \pm SD ^d	0,68 \pm 0,63	0,80 \pm 0,65	0,88 \pm 0,65	0,84 \pm 0,65	

^a p < 0,001 za svaku skupinu liječenu infliksimabom u odnosu na kontrolnu skupinu

^b veće vrijednosti znače jače oštećenje zglobova

^c HAQ = upitnik za procjenu zdravlja (engl. *Health Assessment Questionnaire*); veće vrijednosti označavaju manji stupanj onesposobljenosti.

^d p = 0,030 za skupinu koja je primala dozu od 3 mg/kg i p < 0,001 za skupinu koja je primala dozu od 6 mg/kg u usporedbi s placebo + MTX.

Titraciju doze u bolesnika s reumatoidnim artritisom podupiru podaci koji dolaze iz ispitivanja ATTRACT, ASPIRE i START. START je bilo randomizirano, multicentrično, dvostruko slijepo ispitivanje sigurnosti primjene u tri paralelne skupine bolesnika. U skupini u kojoj su bili bolesnici koji nisu odgovorili na liječenje na odgovarajući način (skupina 2, n = 329) bilo je dozvoljeno postupno povećavati dozu sa 3 mg/kg na najviše 9 mg/kg u koracima od 1,5 mg/kg. U većine bolesnika (67%) nije bila potrebna titracija doze. Među bolesnicima u kojih je bila potrebna titracija doze, klinički je odgovor postiglo njih 80%, pri čemu je u većini slučajeva (64%) trebalo samo jednom prilagođavati doze za 1,5 mg/kg.

Crohnova bolest u odraslih bolesnika

Uvodna terapija u umjerenoj do teškoj, aktivnoj Crohnovoj bolesti

Djelotvornost liječenja jednokratnom dozom infliksimaba ispitana je u 108 bolesnika s aktivnom Crohnovom bolešću (indeks aktivnosti Crohnove bolesti, engl. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI, \geq 220 i \leq 400) u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju odgovora na dozu. Od tih 108 bolesnika, 27 je liječeno preporučenom dozom infliksimaba od 5 mg/kg. Svi su bolesnici imali neodgovarajući odgovor na prethodno konvencionalno liječenje. Bila je

dopuštena istodobna primjena konvencionalne terapije u ustaljenoj dozi, koju je nastavilo primati 92% bolesnika.

Primarnu mjeru ishoda ispitivanja činio je udio bolesnika koji su pokazali klinički odgovor, definiran kao smanjenje CDAI za ≥ 70 bodova u odnosu na početne vrijednosti nakon 4 tjedna, bez povećanja doza lijekova koji se daju u Crohnovoj bolesti ili kirurškog liječenja Crohnove bolesti. Bolesnici koji su odgovorili na liječenje nakon 4 tjedna praćeni su do 12. tjedna. Sekundarne mjere ishoda obuhvaćale su udio bolesnika u kliničkoj remisiji nakon 4 tjedna liječenja (CDAI < 150) te održanost kliničkog odgovora tijekom vremena.

Četvrtog tjedna nakon primjene jednokratne doze ispitivanog lijeka klinički su odgovor postigla 22 od 27 (81%) bolesnika liječenih infliksimabom u dozi od 5 mg/kg naspram 4 od 25 (16%) bolesnika koji su primili placebo ($p < 0,001$). Također, u 4. je tjednu 13 od 27 (48%) bolesnika liječenih infliksimabom postiglo kliničku remisiju bolesti (CDAI < 150), naspram jednog od 25 (4%) bolesnika koji su primili placebo. Odgovor na liječenje zabilježen je u roku od dva tjedna, a najjači je bio u 4. tjednu. Na posljednjem pregledu nakon 12 tjedana, 13 od 27 (48%) bolesnika liječenih infliksimabom i dalje je pokazivalo klinički odgovor na liječenje.

Terapija održavanja u umjerenoj do teškoj, aktivnoj Crohnovoj bolesti u odraslih bolesnika
Djelotvornost ponovljenih infuzija infliksimaba ispitivala se u jednogodišnjem kliničkom ispitivanju (ACCENT I).

Ukupno je 573 bolesnika sa umjerenom do teškom, aktivnom Crohnovom bolešću (CDAI $\geq 220 \leq 400$) primilo jednokratnu infuziju infliksimaba u dozi od 5 mg/kg u nultom tjednu. Od 580 uključenih bolesnika 178 (30,7%) je imalo težak oblik bolesti (CDAI rezultat > 300 uz istodobno uzimanje kortikosteroida i/ili imunosupresiva), što je odgovaralo populaciji definiranoj u indikaciji (vidjeti dio 4.1). U drugom tjednu ispitivanja procijenjen je klinički odgovor u svih bolesnika koji su potom randomizirani u jednu od tri terapijske skupine: skupinu koja je kao terapiju održavanja primala placebo, skupinu koja je primala infuziju u dozi od 5 mg/kg i skupinu koja je primala infuziju u dozi od 10 mg/kg. Bolesnici u sve 3 skupine primili su ponovne infuzije u 2. i 6. tjednu te svakih 8 tjedana nakon toga.

Klinički je odgovor do 2. tjedna nastupio u 335 (58%) od 573 randomizirana bolesnika. Ti su bolesnici klasificirani kao bolesnici s odgovorom u 2. tjednu te su uključeni u primarnu analizu (vidjeti Tablicu 5). Od bolesnika koji su klasificirani kao oni koji nisu odgovorili u 2. tjednu, njih 32% (26/81) u skupini koja je primala placebo i 42% (68/163) u skupini koja je primala infliksimab postiglo je klinički odgovor do 6. tjedna. Nakon toga se skupine nisu razlikovale s obzirom na broj bolesnika koji su imali kasni odgovor.

Dvije primarne mjere ishoda bile su udio bolesnika u kliničkoj remisiji (CDAI < 150) u 30. tjednu i vrijeme do gubitka odgovora do 54. tjedna. Nakon 6. tjedna bilo je dopušteno postupno smanjenje doze kortikosteroida.

Tablica 5
Učinci na stope odgovora i remisije, podaci iz ACCENT I (bolesnici s odgovorom u 2. tjednu)

	ACCENT I (bolesnici s odgovorom u 2. tjednu)		
	% bolesnika		
Terapija održavanja placebom (n = 110)	Terapija održavanja infliksimabom 5 mg/kg (n = 113)	Terapija održavanja infliksimabom 10 mg/kg (n = 112) (p-vrijednost)	
Medijan vremena do gubitka odgovora u razdoblju do 54. tjedna 30. tjedan	19 tjedana	38 tjedana (0,002)	> 54 tjedna (< 0,001)
Klinički odgovor ^a	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)

Klinička remisija	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Remisija bez steroida	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
54. tjedan			
Klinički odgovor ^a	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Klinička remisija	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Održana remisija bez steroida ^b	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

^a Smanjenje CDAI $\geq 25\%$ i ≥ 70 bodova.

^b CDAI < 150 i u 30. i u 54. tjednu, bez uzimanja kortikosteroida tijekom 3 mjeseca prije 54. tjedna u bolesnika koji su primali kortikosteroide na početku ispitivanja.

Počevši od 14. tjedna, bolesnike koji su odgovorili na liječenje, no u kojih se kliničko poboljšanje kasnije izgubilo, bilo je dopušteno prebaciti na dozu infliksimaba koja je bila za 5 mg/kg veća od one koju su primali nakon randomizacije. Osamdeset i devet posto (50/56) bolesnika u kojih se klinički odgovor na terapiju održavanja infliksimabom u dozi od 5 mg/kg izgubio nakon 14. tjedna reagiralo je na liječenje infliksimabom u dozi od 10 mg/kg.

U odnosu na skupinu koja je primala placebo, u skupinama koje su primale infliksimab kao terapiju održavanja opaženo je poboljšanje u mjerilima kvalitete života, smanjenje hospitalizacija zbog bolesti te smanjena primjena kortikosteroida u 30. i 54. tjednu ispitivanja.

Infliksimab s ili bez AZA ispitiva se u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju s aktivnom kontrolom (SONIC) u 508 odraslih bolesnika s srednje teškom do teškom Crohnovom bolešću (CDAI ≥ 220 i ≤ 450) koji prethodno nisu primali biološke lijekove niti imunosupresive i u kojih je medijan trajanja bolesti iznosio 2,3 godine. Na početku je 27,4% bolesnika primalo sustavne kortikosteroide, 14,2% bolesnika primalo je budezonid, a 54,3% bolesnika primalo je spojeve 5-ASA. Bolesnici su bili randomizirani u skupinu koja je primala monoterapiju AZA, skupinu koja je primala monoterapiju infliksimabom ili u skupinu koja je primala kombiniranu terapiju infliksimab + AZA. Infliksimab je primijenjen u dozi od 5 mg/kg u 0., 2. i 6. tjednu, a potom svakih 8 tjedana. AZA se davao u dozi od 2,5 mg/kg na dan.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je klinička remisija bez primjene kortikosteroida u 26. tjednu, što je značilo da bolesnik u kliničkoj remisiji (CDAI < 150) najmanje tri tjedna nije uzimao peroralne sustavne kortikosteroide (prednizon ili slično) ni budezonid u dozi od > 6 mg/dan. Rezultati su prikazani u Tablici 6. Udio bolesnika kojima je sluznica zacijelila u 26. tjednu bio je značajno veći u skupini koja je primala infliksimab + AZA (43,9%, $p < 0,001$) i skupini koja je primala monoterapiju infliksimabom (30,1%, $p = 0,023$) nego u skupini koja je primala monoterapiju AZA (16,5%).

Tablica 6
Postotak bolesnika koji su postigli kliničku remisiju bez kortikosteroida u 26. tjednu, SONIC

	Monoterapija AZA	Monoterapija infliksimabom	Kombinirana terapija infliksimab + AZA
26. tjedan			
Svi randomizirani bolesnici	30,0% (51/170)	44,4% (75/169) ($p = 0,006$) [*]	56,8% (96/169) ($p < 0,001$) [*]

* P-vrijednosti odnose se na usporedbu svake skupine koja je primala infliksimab sa skupinom koja je primala monoterapiju AZA.

Sličan trend u postizanju kliničke remisije bez kortikosteroida opažen je i u 50. tjednu. Osim toga, primijećeno je da je infliksimab poboljšao kvalitetu života mjerenu pomoću upitnika IBDQ.

Uvodna terapija u fistulirajućoj, aktivnoj Crohnovoj bolesti

Djelotvornost lijeka ispitivala se i u randomiziranom, dvostruko slijepom, placeboom kontroliranom ispitivanju koje je uključilo 94 bolesnika s fistulirajućim oblikom Crohnove bolesti u kojih su fistule bile prisutne najmanje 3 mjeseca. Trideset i jedan od tih bolesnika liječen je infliksimabom u dozi od 5 mg/kg. Približno 93% bolesnika prethodno je primalo antibiotsku ili imunosupresivnu terapiju.

Bila je dopuštena istodobna primjena konvencionalnih lijekova u ustaljenoj dozi te je 83% bolesnika nastavilo primati najmanje jedan od tih lijekova. Bolesnici su primili tri doze placebo ili infliksimaba u 0., 2. i 6. tjednu. Bolesnici su praćeni tijekom sljedećih 26 tjedana. Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika koji su pokazali klinički odgovor, definiran kao $\geq 50\%-tne$ smanjenje početnog broja fistula koje su se cijedile na lagani pritisak u najmanje dvije uzastopne posjete (u razmaku od 4 tjedna), bez povećanja doze lijekova za Crohnovu bolest ili kirurškog liječenja Crohnove bolesti.

Klinički odgovor postiglo je 68% bolesnika (21/31) liječenih infliksimabom u dozi od 5 mg/kg naspram 26% bolesnika (8/31) koji su primali placebo ($p = 0,002$). U skupinama liječenima infliksimabom medijan vremena do pojave kliničkog odgovora iznosio je 2 tjedna. Medijan trajanja odgovora bio je 12 tjedana. Uz to, zatvaranje svih fistula postignuto je u 55% bolesnika liječenih infliksimabom, u usporedbi s 13% bolesnika koji su primali placebo ($p = 0,001$).

Terapija održavanja u fistulirajućoj, aktivnoj Crohnovoj bolesti

Djelotvornost ponovljenih infuzija infliksimaba u bolesnika s fistulirajućim oblikom Crohnove bolesti ispitivala se u jednogodišnjem kliničkom ispitivanju (ACCENT II). Ukupno je 306 bolesnika primalo tri doze infliksimaba u dozi od 5 mg/kg u 0., 2. i 6. tjednu. Na početku ispitivanja 87% bolesnika imalo je perianalne fistule, 14% abdominalne fistule, a 9% rektovaginalne fistule. Medijan aktivnosti mјeren na CDAI skali iznosio je 180. U 14. je tjednu ocijenjen klinički odgovor 282 bolesnika koji su randomizirani da do 46. tjedna primaju ili placebo ili dozu od 5 mg/kg infliksimaba svakih 8 tjedana.

Bolesnici s odgovorom u 14. tjednu (195/282) bili su uključeni u analizu primarne mjere ishoda, a to je bilo vrijeme od randomizacije do gubitka odgovora (vidjeti Tablicu 7). Nakon 6. tjedna bilo je dopušteno postupno smanjenje doze kortikosteroida.

**Tablica 7
Učinci na stopu odgovora, podaci iz ACCENT II (bolesnici s odgovorom u 14. tjednu)**

ACCENT II (bolesnici s odgovorom u 14. tjednu)			
	Terapija održavanja placeboom (n = 99)	Terapija održavanja infliksimabom (5 mg/kg) (n = 96)	(p-vrijednost)
Medijan vremena do gubitka odgovora u razdoblju do 54. tjedna	14 tjedana	> 40 tjedana	< 0,001
54. tjedan			
Odgovor fistula (%) ^a	23,5	46,2	0,001
Potpuni odgovor fistula (%) ^b	19,4	36,3	0,009

^a Smanjenje početnog broja fistula iz kojih se cijedi sadržaj za $\geq 50\%$ tijekom razdoblja od ≥ 4 tjedna

^b Nisu prisutne fistule iz kojih se cijedi sadržaj

Počevši od 22. tjedna, bolesnike koji su prvobitno odgovorili na liječenje, no u kojih se klinički odgovor kasnije izgubio, bilo je dopušteno prebaciti na aktivno ponovno liječenje svakih 8 tjedana, dozom infliksimaba koja je bila za 5 mg/kg veća od one koju su primali nakon randomizacije. Među bolesnicima koji su prvo primali infliksimab u dozi od 5 mg/kg, a zatim se nakon 22. tjedna prebacili na drugu dozu zbog prestanka učinka terapije na fistule, njih je 57% (12/21) reagiralo na ponovnu primjenu infliksimaba u dozi od 10 mg/kg svakih 8 tjedana.

Nije bilo značajne razlike između placebo i infliksimaba s obzirom na udio bolesnika u kojih su fistule ostale zatvorene do kraja 54. tjedna, s obzirom na simptome kao što su proktalgija, apscesi i infekcije mokraćnih puteva, kao ni s obzirom na broj novonastalih fistula tijekom liječenja.

Terapija održavanja infliksimabom svakih 8 tjedana značajno je smanjila broj hospitalizacija i operacija vezanih uz bolest u usporedbi s placebom. Osim toga, zabilježeno je smanjenje primjene kortikosteroida te poboljšanje kvalitete života.

Ulcerozni kolitis u odraslih bolesnika

Sigurnost i djelotvornost lijeka Remicade ispitivane su u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja (ACT 1 i ACT 2) u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim, aktivnim ulceroznim kolitisom (Mayo bodovi 6 do 12; endoskopski ≥ 2), koji nisu odgovorili na konvencionalno liječenje na odgovarajući način [peroralne kortikosteroide, aminosalicilate i/ili imunomodulatori (6-MP, AZA)]. Dopuštala se istodobna primjena stabilnih doza peroralnih aminosalicilata, kortikosteroida i/ili imunomodulatora. U oba klinička ispitivanja bolesnici su bili randomizirani u skupine koje su primale placebo, Remicade u dozi od 5 mg/kg ili Remicade u dozi od 10 mg/kg i to u 0., 2., 6., 14. i 22. tjednu, a u ispitivanju ACT 1 i još u 30., 38. i 46. tjednu. Nakon 8. tjedna bilo je dopušteno postupno smanjenje doze kortikosteroidea.

Tablica 8
Učinci na klinički odgovor, kliničku remisiju i cijeljenje sluznice u 8. i 30. tjednu.
Zbirni podaci iz ACT 1 i ACT 2

	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg	Infliksimab Zbirni podaci
Broj randomiziranih ispitanika	244	242	242	484
Postotak ispitanika s kliničkim odgovorom i održanim kliničkim odgovorom				
Klinički odgovor u 8. tjednu ^a	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Klinički odgovor u 30. tjednu ^a	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Održani odgovor (klinički odgovor i u 8. i u 30. tjednu) ^a	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
Postotak ispitanika u kliničkoj remisiji i održanoj remisiji				
Klinička remisija u 8. tjednu ^a	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Klinička remisija u 30. tjednu ^a	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Održana remisija (u remisiji i u 8. i u 30. tjednu) ^a	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
Postotak ispitanika s cijeljenjem sluznice				
Cijeljenje sluznice u 8. tjednu ^a	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Cijeljenje sluznice u 30. tjednu ^a	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

^a p < 0,001 za svaku skupinu liječenu infliksimabom u usporedbi s placebom

Djelotvornost lijeka Remicade tijekom 54 tjedna ispitivala se u ispitivanju ACT 1.

U 54. je tjednu klinički odgovor imalo 44,9% bolesnika u objema skupinama liječenima infliksimabom, za razliku od 19,8% ispitanika u skupini koja je primala placebo ($p < 0,001$). U skupinama liječenima infliksimabom (zbirni podaci) u 54. je tjednu zabilježen veći udio bolesnika u kliničkoj remisiji nego u skupini koja je primala placebo (34,6% naspram 16,5%, $p < 0,001$), kao i veći udio bolesnika u kojih je nastupilo cijeljenje sluznice (46,1% liječenih infliksimabom naprava 18,2% bolesnika koji su primali placebo, $p < 0,001$). Udio bolesnika s održanim terapijskim odgovorom i održanom remisijom u 54. tjednu bio je veći u skupinama liječenima infliksimabom (zbirni podaci) nego u skupini koja je primala placebo (37,9% naspram 14,0%, $p < 0,001$; odnosno 20,2% naspram 6,6%, $p < 0,001$).

Udio bolesnika koji su mogli prestati uzimati kortikosteroide i pritom ostati u kliničkoj remisiji bio je veći u zbirnoj skupini bolesnika liječenih infliksimabom nego u skupini koja je primala placebo, kako u 30. tjednu (22,3% naspram 7,2%, $p < 0,001$, zbirni podaci iz ispitivanja ACT 1 i ACT 2) tako i u 54. tjednu (21,0% naspram 8,9%, $p = 0,022$, podaci iz ispitivanja ACT 1).

Zbirni podaci iz ispitivanja ACT 1 i ACT 2 i njihovih nastavaka, analizirani od početka do kraja 54. tjedna, pokazali su da je pri liječenju infliksimabom smanjen broj hospitalizacija kao i kirurških zahvata vezanih uz ulcerozni kolitis. Broj hospitalizacija vezanih uz ulcerozni kolitis bio je značajno

H A L M E D

26 - 04 - 2013

O D O B R E N O

manji u skupinama koje su primale dozu infliksimaba od 5 mg/kg odnosno 10 mg/kg u odnosu na skupinu koja je primala placebo (prosječan broj hospitalizacija na 100 bolesnik-godina: 21 odnosno 19 naspram 40 u placebo skupini, $p = 0,019$, odnosno $p = 0,007$). Broj kirurških zahvata zbog ulceroznog kolitisa također je bio manji u skupinama koje su primale dozu infliksimaba od 5 mg/kg odnosno 10 mg/kg u odnosu na skupinu koja je primala placebo (prosječan broj kirurških zahvata na 100 bolesnik-godina: 22 odnosno 19 naspram 34; $p = 0,145$ odnosno $p = 0,022$).

Podaci o udjelu ispitanika koji su bili podvrgnuti kolektomiji u bilo kojem trenutku unutar 54 tjedna od prve infuzije ispitivanog lijeka prikupljeni su i objedinjeni iz ispitivanja ACT 1 i ACT 2 i njihovih nastavaka. Kolektomiji je podvrgnut manji broj bolesnika koji su primali infliksimab u dozama od 5 mg/kg (28/242 ili 11,6% [N.S.]) i 10 mg/kg (18/242 ili 7,4% [$p = 0,011$]) nego onih koji su primali placebo (36/244; 14,8%).

Smanjena incidencija kolektomije ispitivana je i u drugom randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju (C0168Y06) u hospitaliziranih bolesnika ($n = 45$) sa umjerenim do teškim, aktivnim ulceroznim kolitisom koji nisu odgovorili na liječenje i.v. kortikosteroidima i koji su stoga imali veći rizik za kolektomiju. Zabilježeno je značajno manje kolektomija tijekom tri mjeseca od infuzije ispitivanog lijeka u bolesnika koji su primili jednu dozu infliksimaba od 5 mg/kg u odnosu na bolesnike koji su primili placebo (29,2% naspram 66,7%, $p = 0,017$).

U ispitivanjima ACT 1 i ACT 2 infliksimab je doveo do poboljšanja kvalitete života, što je potvrđeno statistički značajnim poboljšanjem mjerila specifičnog za bolest (IBDQ) kao i poboljšanjem rezultata generičkog kratkog upitnika SF-36, sa 36 pitanja.

Ankilozantni spondilitis u odraslih bolesnika

Djelotvornost i sigurnost infliksimaba ocjenjivale su se u dva multicentrična, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom (rezultat ≥ 4 prema Bath indeksu aktivnosti anhilozantnog spondilitisa [engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index - BASDAI*] i ≥ 4 na skali od 1-10 za bol u kralježnicu).

U prvom ispitivanju (P01522), u kojemu je dvostruko slijepa faza trajala 3 mjeseca, 70 bolesnika primilo je ili dozu od 5 mg/kg infliksimaba ili placebo u 0., 2. i 6. tjednu (35 bolesnika u svakoj skupini). Bolesnici koji su primili placebo počeli su u 12. tjednu umjesto placebo primati infliksimab u dozi od 5 mg/kg svakih 6 tjedana tijekom ukupno 54 tjedna. Nakon prve godine ispitivanja, 53 bolesnika nastavilo je sudjelovati u otvorenoj fazi ispitivanja do 102. tjedna.

U drugom kliničkom ispitivanju (ASSERT), 279 bolesnika randomizirano je u skupinu koja je primala placebo (skupina 1, $n = 78$) ili u skupinu koja je primala infliksimab u dozi od 5 mg/kg (skupina 2, $n = 201$) u 0., 2. i 6. tjednu, a zatim svakih 6 tjedana do ukupno 24 tjedna. Nakon toga su svi ispitanici nastavili primati infliksimab svakih 6 tjedana do ukupno 96. tjedna. Skupina 1 primala je dozu od 5 mg/kg infliksimaba. U skupini 2, nakon infuzije u 36. tjednu, bolesnici koji su imali BASDAI ≥ 3 na dva uzastopna pregleda primali su dozu od 7,5 mg/kg infliksimaba svakih 6 tjedana do 96. tjedna.

U ispitivanju ASSERT, poboljšanje znakova i simptoma opaženo je već u 2. tjednu. U 24. tjednu, klinički odgovor ASAS 20 imalo je 15 od 78 (19%) bolesnika u skupini koja je primala placebo i 123 od 201 (61%) bolesnika u skupini koja je primala infliksimab u dozi od 5 mg/kg ($p < 0,001$). U skupini 2 je 95 ispitanika nastavilo primati infliksimab u dozi od 5 mg/kg svakih 6 tjedana. U 102. tjednu infliksimab je i dalje primalo 80 ispitanika, od kojih je 71 (89%) imalo klinički odgovor ASAS 20.

I u ispitivanju P01522, poboljšanje znakova i simptoma bolesti opaženo je već u 2. tjednu. U 12. tjednu, klinički odgovor BASDAI 50 imalo je 3 od 35 (9%) bolesnika u skupini koja je primala placebo i 20 od 35 (57%) bolesnika u skupini koja je primala infliksimab u dozi od 5 mg/kg ($p < 0,01$). Pedeset i tri ispitanika nastavila su primati infliksimab u dozi od 5 mg/kg svakih 6 tjedana. U 102. tjednu infliksimab je i dalje primalo 49 ispitanika, od kojih je 30 (61%) imalo klinički odgovor BASDAI 50.

U oba su se ispitivanja značajno poboljšale funkcionalna sposobnost i kvaliteta života mjerene pomoću upitnika BASFI, kao i rezultat na fizičkoj komponenti upitnika SF-36.

Psorijatični artritis u odraslih bolesnika

Djelotvornost i sigurnost primjene infliksimaba ispitivane su u dva multicentrična, dvostruko slijepa, placeboom kontrolirana klinička ispitivanja u bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritisom.

U prvom kliničkom ispitivanju (IMPACT) ispitivane su djelotvornost i sigurnost primjene infliksimaba u 104 bolesnika s aktivnim poliartikularnim psorijatičnim artritisom. Tijekom 16 tjedana dvostruko slijepo faze ispitivanja, bolesnici su primali ili infliksimab u dozi od 5 mg/kg ili placebo u 0., 2., 6. i 14. tjednu (52 bolesnika u svakoj skupini). Od 16. tjedna nadalje bolesnici koji su primali placebo počeli su dobivati infliksimab, tako da su do kraja 46. tjedna svi bolesnici dobivali dozu od 5 mg/kg infliksimaba svakih 8 tjedana. Nakon prve godine ispitivanja, 78 bolesnika nastavilo je sudjelovati u otvorenoj fazi ispitivanja do 98. tjedna.

U drugom ispitivanju (IMPACT 2), djelotvornost i sigurnost primjene infliksimaba ispitivane su u 200 bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritisom (≥ 5 otečenih zglobova i ≥ 5 bolnih zglobova). Četrdeset i šest posto bolesnika nastavilo je primati ustaljene doze metotreksata (≤ 25 mg na tjedan). Tijekom 24 tjedana dvostruko slijepo faze ispitivanja, bolesnici su primali ili infliksimab u dozi od 5 mg/kg ili placebo u 0., 2., 6., 14. i 22. tjednu (100 bolesnika u svakoj skupini). U 16. je tjednu 47 bolesnika koji su primali placebo i u odnosu na početno stanje imali $< 10\%$ poboljšanja s obzirom na broj otečenih i bolnih zglobova prebačeno na uvodnu terapiju infliksimabom (rani bijeg). U 24. tjednu u svih se bolesnika liječenih placeboom počeo primjenjivati uvodni režim liječenja infliksimabom. Svi su bolesnici nastavili primati lijek do 46. tjedna.

Najvažniji rezultati za djelotvornost u ispitivanjima IMPACT i IMPACT 2 prikazani su u Tablici 9:

**Tablica 9
Učinci na ACR i PASI u ispitivanjima IMPACT i IMPACT 2**

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (16. tjedan)	Infliksimab (16. tjedan)	Infliksimab (98. tjedan)	Placebo (24. tjedan)	Infliksimab (24. tjedan)	Infliksimab (54. tjedan)
Randomizirani bolesnici	52	52	N/A ^a	100	100	100
ACR odgovor (% bolesnika)						
N	52	52	78	100	100	100
Odgovor ACR 20*	5 (10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
Odgovor ACR 50*	0 (0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41 (41%)	33 (33%)
Odgovor ACR 70*	0 (0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
PASI odgovor (% bolesnika) ^b						
N			87	83	82	
Odgovor PASI 75**			1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)	

* ITT-analiza, analiza svih bolesnika koje se namjeravalo liječiti; ispitnici za koje su nedostajali podaci bili uključeni kao oni u kojih nije nastupio odgovor.

a Podaci za 98. tjedan ispitivanja IMPACT uključuju i bolesnike koji su prebačeni sa liječenja placeboom i one koji su primali infliksimab i ušli u fazu otvorenog ispitivanja.

b Na temelju broja bolesnika s početnim PASI $\geq 2,5$ u ispitivanju IMPACT i bolesnika s početnom zahvaćenošću kože psorijazom $\geq 3\%$ BSA u ispitivanju IMPACT 2.

** Odgovor PASI 75 u ispitivanju IMPACT nije uključen zbog malog N; $p < 0,001$ za infliksimab u usporedbi s placeboom u 24. tjednu ispitivanja IMPACT 2.

U ispitivanjima IMPACT i IMPACT 2 klinički je odgovor primijećen već u 2. tjednu i održao se do 98. tjedna u ispitivanju IMPACT odnosno do 54. tjedna u ispitivanju IMPACT 2. Djelotvornost je potvrđena s ili bez istodobne primjene metotreksata. U bolesnika liječenih infliksimabom zabilježene su smanjene vrijednosti parametara periferne aktivnosti karakterističnih za psorijatični artritis (kao što je broj otečenih zglobova, broj bolnih/osjetljivih zglobova, daktilitis i prisutnost entezopatije).

U ispitivanju IMPACT 2 praćene su radiografske promjene zglobova. Radiološke snimke šaka i

stopala načinjene su na početku ispitivanja te u 24. i 54. tjednu. Sudeći prema promjeni u ukupnom rezultatu po van der Heijdeu modificiranoj Sharpovoj bodovnoj skali u odnosu na početno stanje (prosječan rezultat \pm SD bio je $0,82 \pm 2,62$ u skupini koja je primala placebo, dok je u skupini koja je primala infliksimab iznosio $-0,70 \pm 2,53$; $p < 0,001$), liječenje infliksimabom je u odnosu na placebo smanjilo brzinu napredovanja oštećenja perifernih zglobova, što je bila primarna mjera ishoda u 24. tjednu. U skupini koja je primala infliksimab, prosječna promjena ukupnog rezultata po van der Heijdeu modificiranoj Sharpovoj bodovnoj skali ostala je ispod 0 u 54. tjednu.

U bolesnika liječenih infliksimabom bilo je vidljivo značajno poboljšanje u funkcionalnoj sposobnosti koja se procjenjivala HAQ-om. Dokazano je i značajno poboljšanje kvalitete života povezane sa zdravljem, mjereno ukupnim zbrojem rezultata fizičkih i mentalnih parametara u upitniku SF-36 u ispitivanju IMPACT 2.

Psorijaza u odraslih bolesnika

Djelotvornost infliksimaba ispitivana je u dva multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, klinička ispitivanja: SPIRIT i EXPRESS. U oba su ispitivanja bolesnici imali plak psorijazu (zahvaćenost površine tijela, engl. *Body Surface Area [BSA]* $\geq 10\%$ i indeks proširenosti i težine psorijaze, engl. *Psoriasis Area and Severity Index [PASI]* ≥ 12). Primarna mjera ishoda u oba ispitivanja bio je postotak bolesnika u kojih se postiglo poboljšanje vrijednosti PASI za $\geq 75\%$ u 10. tjednu u odnosu na početno stanje.

U ispitivanju SPIRIT ocjenjivala se djelotvornost uvodne terapije infliksimabom u 249 bolesnika s plak psorijazom koji su prethodno bili liječeni PUVA ili sustavnom terapijom. Bolesnici su primili infuzije infliksimaba u dozi od 3 mg/kg odnosno 5 mg/kg ili placebo u 0., 2. i 6. tjednu. Bolesnici koji su prema općoj procjeni liječnika (engl. *Physician Global Assessment, PGA*) imali ≥ 3 boda, zadovoljili su kriterije da još jednom prime istu infuziju u 26. tjednu.

U ispitivanju SPIRIT, udio bolesnika koji su postigli PASI 75 u 10. tjednu bio je 71,7% u skupini koja je primala infliksimab u dozi od 3 mg/kg, 87,9% u skupini koja je primala infliksimab u dozi od 5 mg/kg te 5,9% u skupini koja je primala placebo ($p < 0,001$). Do 26. tjedna, dvadeset tjedana nakon posljednje doze uvodne terapije, odgovor PASI 75 imalo je 30% bolesnika koji su primali dozu od 5 mg/kg i 13,8% bolesnika koji su primali dozu od 3 mg/kg. Između 6. i 26. tjedna simptomi psorijaze postupno su se vratili, uz medijan od > 20 tjedana do povratka bolesti. Nije opisan niti jedan slučaj pogoršanja.

U ispitivanju EXPRESS ocjenjivala se djelotvornost uvodne terapije i terapije održavanja infliksimabom u 378 bolesnika s plak psorijazom. Bolesnici su primili infuziju infliksimaba u dozi od 5 mg/kg ili placebo u 0., 2. i 6. tjednu, nakon čega je slijedila terapija održavanja svakih 8 tjedana koja je trajala do 22. tjedna u placebo skupini, odnosno do 46. tjedna u skupini koja je primala infliksimab. U 24. tjednu skupina koja je primala placebo prebačena je na uvodnu terapiju infliksimaba (5 mg/kg), a zatim na terapiju održavanja infliksimabom (5 mg/kg). Psorijaza noktiju procijenjena je pomoću indeksa težine psorijaze noktiju (engl. *Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI*). Prethodno je PUVA terapiju, metotreksat, ciklosporin ili acitretin primalo 71,4% bolesnika, s tim da bolest nije u svih bila rezistentna na takvo liječenje. Najvažniji rezultati prikazani su u Tablici 10. U ispitanika liječenih infliksimabom, značajan odgovor PASI 50 bio je vidljiv pri prvoj posjeti liječniku (2. tjedan), a odgovor PASI 75 pri drugoj posjeti (6. tjedan). Djelotvornost u podskupini bolesnika koji su prethodno liječeni sustavnom terapijom bila je slična onoj u čitavom uzorku ispitanika.

Tablica 10

Sažeti prikaz PASI odgovora, PGA odgovora i postotka bolesnika bez psorijatičnih promjena na noktima u 10., 24. i 50. tjednu, EXPRESS

	Placebo → infliksimab 5 mg/kg (u 24. tjednu)	infliksimab 5 mg/kg
10. tjedan		
N	77	301
Poboljšanje ≥ 90%	1 (1,3%)	172 (57,1%) ^a
Poboljšanje ≥ 75%	2 (2,6%)	242 (80,4%) ^a
Poboljšanje ≥ 50%	6 (7,8%)	274 (91,0%)
PGA čist (0) ili minimalan (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%) ^{ab}
PGA čist (0), minimalan (1) ili blag (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%) ^{ab}
24. tjedan		
N	77	276
Poboljšanje ≥ 90%	1 (1,3%)	161 (58,3%) ^a
Poboljšanje ≥ 75%	3 (3,9%)	227 (82,2%) ^a
Poboljšanje ≥ 50%	5 (6,5%)	248 (89,9%)
PGA čist (0) ili minimalan (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%) ^a
PGA čist (0), minimalan (1) ili blag (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%) ^a
50. tjedan		
N	68	281
Poboljšanje ≥ 90%	34 (50,0%)	127 (45,2%)
Poboljšanje ≥ 75%	52 (76,5%)	170 (60,5%)
Poboljšanje ≥ 50%	61 (89,7%)	193 (68,7%)
PGA čist (0) ili minimalan (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA čist (0), minimalan (1) ili blag (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
Svi nokti bez psorijatičnih promjena^c		
10. tjedan	1/65 (1,5%)	16/235 (6,8%)
24. tjedan	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%) ^a
50. tjedan	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

^a p < 0,001 za svaku skupinu liječenu infliksimabom u odnosu na kontrolnu skupinu

^b n = 292

^c Analiza je temeljena na bolesnicima s psorijazom noktiju na početku ispitivanja (81,8% bolesnika). Prosječni početni NAPSI rezultati iznosili su 4,6 u skupini liječenoj infliksimabom i 4,3 u placebo skupini.

Značajno poboljšanje u odnosu na početno stanje pokazalo se i u upitniku DLQI (p < 0,001) i u rezultatima na fizičkoj i mentalnoj komponenti upitnika SF-36 (p < 0,001 za svaku uspoređenu komponentu).

Pedijatrijska populacija

Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika (6 do 17 godina)

U kliničkom ispitivanju REACH, 112 bolesnika (raspon dobi: 6-17 godina, medijan 13 godina) s umjerenom do teškom aktivnom Crohnovom bolešću (srednji pedijatrijski CDAI bio je 40) i neodgovarajućim odgovorom na konvencionalnu terapiju primilo je infliksimab u dozi od 5 mg/kg u 0., 2. i 6. tjednu. Svi su bolesnici morali primati ustaljenu dozu 6-MP, AZA ili MTX (35% ih je na početku ispitivanja primalo i kortikosteroide). Bolesnici koji su po mišljenju ispitivača pokazali klinički odgovor u 10. tjednu ispitivanja randomizirani su u dvije skupine. Jedna skupina je kao terapiju održavanja primala dozu od 5 mg/kg infliksimaba svakih 8 tjedana, a druga svakih 12 tjedana. Ako se tijekom terapije održavanja odgovor na terapiju izgubio, dopustio se prelazak na veću dozu

(10 mg/kg) i/ili kraći interval između dvije doze (8 tjedana). Terapiju su promijenila 32 pedijatrijska bolesnika (9 ispitanika u skupini koja je primala terapiju održavanja svakih 8 tjedana i 23 ispitanika u skupini koja ju je primala svakih 12 tjedana). Nakon toga se klinički odgovor vratio u 24 bolesnika (75,0%).

Udio ispitanika s kliničkim odgovorom u 10. tjednu iznosio je 88,4% (99/112). Udio ispitanika koji su postigli kliničku remisiju u 10. tjednu iznosio je 58,9% (66/112).

U 30. tjednu je udio ispitanika u kliničkoj remisiji bio veći u skupini koja je terapiju održavanja primala svakih 8 tjedana (59,6%, 31/52) nego u skupini koja je terapiju održavanja primala svakih 12 tjedana (35,3%, 18/51; p = 0,013). U 54. su tjednu navedeni udjeli iznosili 55,8% (29/52) u skupini koja je terapiju održavanja primala svakih 8 tjedana, odnosno 23,5% (12/51) u skupini koja ju je primala svakih 12 tjedana (p < 0,001).

Podaci o fistulama izvedeni su iz pedijatrijskog CDAI rezultata. Među 22 ispitanika u obje skupine (održavanje svakih 8 tjedana i svakih 12 tjedana) koji su imali fistule na početku ispitivanja, fistule su bile potpuno zatvorene u njih 63,6% (14/22) u 10. tjednu, u 59,1% (13/22) u 30. tjednu te u 68,2% (15/22) bolesnika u 54. tjednu.

Uz to, opaženo je statistički i klinički značajno poboljšanje u kvaliteti života i u visini kao i značajno smanjenje primjene kortikosteroida u odnosu na početak liječenja.

Ulcerozni kolitis u pedijatrijskih bolesnika (6 do 17 godina)

Sigurnost primjene i djelotvornost infliksimaba ispitivane su u multicentričnom, randomiziranom otvorenom kliničkom ispitivanju s paralelnim skupinama (C0168T72), provedenom u 60 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina (medijan dobi 14,5 godina) s umjerenim do teškim, aktivnim ulceroznim kolitism (Mayo rezultat 6-12, endoskopski ≥ 2) koji nisu odgovorili na konvencionalnu terapiju na odgovarajući način. Na početku ispitivanja je 53% bolesnika primalo terapiju imunomodulatorima (6-MP, AZA i/ili MTX), a 62% je primalo kortikosteroide. Nakon 0. tjedna bilo je dopušteno prekinuti primjenu imunomodulatora i postupno smanjivati dozu kortikosteroidea.

Svi su bolesnici primili uvodni režim liječenja infliksimabom u dozi od 5 mg/kg u 0., 2. i 6. tjednu. Bolesnici koji nisu odgovorili na infliksimab u 8. tjednu (n = 15) nisu dalje primali lijek i praćeni su radi ocjene sigurnosti primjene. U 8. je tjednu 45 bolesnika randomizirano na terapiju održavanja infliksimabom u dozi od 5 mg/kg svakih 8 tjedana ili svakih 12 tjedana.

Udio bolesnika s kliničkim odgovorom u 8. tjednu iznosio je 73,3% (44/60). Klinički odgovor u 8. tjednu bio je sličan u bolesnika koji su na početku ispitivanja istodobno uzimali imunomodulatore i onih koji nisu. U 8. tjednu je 33,3% bolesnika (17/51) bilo u kliničkoj remisiji, sudeći prema rezultatu indeksa aktivnosti ulceroznog kolitisa u pedijatrijskih bolesnika (engl. *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*, PUCAI).

U 54. je tjednu udio bolesnika u kliničkoj remisiji prema PUCAI rezultatu iznosio 38% (8/21) u skupini koja je terapiju održavanja primala svakih 8 tjedana i 18% (4/22) u skupini koja ju je primala svakih 12 tjedana. Među bolesnicima koji su na početku ispitivanja primali kortikosteroide, udio onih koji su u 54. tjednu bili u remisiji, a više nisu uzimali kortikosteroide, bio je 38,5% (5/13) u skupini koja je terapiju održavanja primala svakih 8 tjedana, a 0% (0/13) u skupini koja ju je primala svakih 12 tjedana.

U ovom je ispitivanju bilo više bolesnika u dobnoj skupini od 12 do 17 godina (45/60) nego u dobnoj skupini od 6 do 11 godina (15/60). Iako je broj bolesnika u svakoj podskupini prevelen da bi se mogli donijeti konačni zaključci o utjecaju dobi, u mlađoj je dobnoj skupini bilo više bolesnika kojima je povećana doza ili prekinuto liječenje zbog nedovoljne djelotvornosti.

Ostale pedijatrijske indikacije

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Remicade u svim podskupinama pedijatrijske populacije u reumatoidnom artritisu, juvenilnom idiopatskom artritisu, psorijatičnom artritisu, ankilozantnom spondilitisu, psorijazi i Crohnovoj bolesti (vidjeti dio 4.2 za informacije o primjeni u pedijatriji).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Jednokratne intravenske infuzije od 1, 3, 5, 10 ili 20 mg/kg infliximaba proizvele su povećanja proporcionalna dozi maksimalne koncentracije u serumu (C_{max}) i područja ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC). Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (medijan V_d od 3,0 do 4,1 litre) nije ovisio o veličini primijenjene doze i pokazao je da se infliximab pretežito distribuiraju unutar vaskularnog odjeljka. Nije primjećena ovisnost farmakokinetike o vremenu. Putevi eliminacije infliximaba nisu opisani. U mokraći nije pronađen nepromijenjeni infliximab. Nisu opažene veće razlike u klirensu i volumenu distribucije s obzirom na dob i tjelesnu težinu bolesnika s reumatoidnim artritisom. Nije ispitivana farmakokinetika infliximaba u starijih bolesnika. Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s bolešću jetre ili bubrega.

Pri jednokratnim dozama od 3, 5 odnosno 10 mg/kg, medijan C_{max} iznosio je 77, 118 odnosno 277 mikrograma/ml. Medijan konačnog poluvijeka pri ovim se dozama kretao u rasponu od 8 do 9,5 dana. U većini se slučajeva infliximab mogao pronaći u serumu još najmanje 8 tjedana nakon jednokratne primjene preporučene doze od 5 mg/kg u bolesnika s Crohnovom bolešću i doze održavanja od 3 mg/kg primijenjene svakih 8 tjedana u bolesnika s reumatoidnim artritisom.

Ponovna primjena infliximaba (5 mg/kg u 0., 2. i 6. tjednu u fistulirajućem obliku Crohnove bolesti, 3 ili 10 mg/kg svakih 4 ili 8 tjedana u bolesnika s reumatoidnim artritisom) dovela je do blage akumulacije infliximaba u serumu nakon druge doze. Nije opažena daljnja klinički značajna akumulacija lijeka. U većine bolesnika s fistulirajućim oblikom Crohnove bolesti infliximab je pronađen u serumu tijekom 12 tjedana (raspon od 4-28 tjedana) nakon primjene protokola.

Pedijatrijska populacija

Populacijska farmakokinetička analiza na temelju podataka prikupljenih u bolesnika s ulceroznim kolitisom (N = 60), Crohnovom bolešću (N = 112), juvenilnim reumatoidnim artritisom (N = 117) i Kawasakijevom bolešću (N = 16), u ukupnom rasponu dobi od 2 mjeseca do 17 godina, pokazala je da izloženost infliximabu nelinearno ovisi o tjelesnoj težini. Nakon primjene lijeka Remicade u dozi od 5 mg/kg svakih 8 tjedana, predviđena izloženost infliximabu u stanju dinamičke ravnoteže (područje pod krivuljom koncentracija-vrijeme u stanju dinamičke ravnoteže, AUC_{ss}) u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina bila je približno 20% niža nego predviđena izloženost u stanju dinamičke ravnoteže u odraslih. Predviđa se za oko 40% niži medijan AUC_{ss} u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do manje od 6 godina nego u odraslih, iako je broj bolesnika na kojem se temelji ta procjena malen.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Infliximab pokazuje križnu reakciju samo s TNF α ljudi i čimpanza, ali ne i drugih vrsta, stoga su konvencionalni neklinički podaci o sigurnosti primjene lijeka ograničeni. U istraživanju razvojne toksičnosti provedenom na miševima pomoću analognog protutijela koje selektivno inhibira funkcionalnu aktivnost mišjeg TNF α , nije bilo znakova toksičnosti za majku, embriotoksičnosti ni teratogenosti. U istraživanju utjecaja na plodnost i opću reproduktivnu sposobnost, broj skotnih ženki miševa smanjio se nakon primjene istog analognog protutijela. Nije poznato je li ovaj učinak bio posljedica djelovanja na mužjake i/ili ženke. U šestomjesečnom istraživanju toksičnosti ponovljenih doza na miševima pomoću istog analognog protutijela na mišji TNF α , u nekim su mužjaka miševa uočeni kristalični depoziti na kapsuli leće. Nisu provedeni specifični oftalmološki pregledi u bolesnika kako bi se ispitala značajnost tog nalaza za ljude.

Nisu provedena dugotrajna istraživanja radi procjene kancerogenog potencijala infliximaba.

Istraživanja na miševima s deficijencijom TNF α nisu pokazala povećanu pojavu tumora nakon izloženosti poznatim tumorskim inicijatorima i/ili promotorima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza
polisorbat 80
natrijev hidrogenfosfat
natrijev dihidrogenfosfat

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Pripremljena otopina je kemijski i fizički stabilna tijekom 24 sata na temperaturi od 25°C. S mikrobiološkog stajališta, lijek treba primijeniti što prije, odnosno u roku od 3 sata od pripreme otopine i razrjeđivanja. Ako se ne primjeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja prije uporabe odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Za uvjete čuvanja nakon pripreme lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Staklena bočica (staklo tip 1) s gumenim čepom i aluminijskim prstenom zaštićenim plastičnom kapicom, koja sadrži 100 mg infliksimaba.

Remicade je dostupan u pakovanju od jedne bočice.

6.6 Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

1. Izračunajte potrebnu dozu i broj bočica lijeka Remicade. Jedna bočica lijeka Remicade sadrži 100 mg infliksimaba. Izračunajte ukupno potreban volumen pripremljene otopine lijeka Remicade.
2. U aseptičkim uvjetima pripremite otopinu u svakoj bočici lijeka Remicade s 10 ml vode za injekcije, koristeći štrcaljku s iglom promjera 21 (0,8 mm) ili užom. Skinite poklopac s bočice i obrišite čep vatrom natopljenom 70%-tним alkoholom. Uvedite iglu u bočicu kroz sredinu gumenog čepa i usmjerite mlaz vode za injekcije na staklenu stijenkulu bočice. Nemojte koristiti bočicu koja nije vakumirana. Lagano promješajte otopinu kružnim pokretima kako bi se liofilizirani prašak rastopio. Izbjegavajte dugotrajno ili žustro mučkanje. NE TRESITE BOČICU. Nije neobično ako se otopina zapjeni. Ostavite pripremljenu otopinu da odstoji 5 minuta. Provjerite je li otopina bezbojna do svijetložuta i opalescentna. Budući da je infliksimab bjelančevina, u otopini se može stvoriti nekoliko sitnih prozirnih čestica. Ne koristite otopinu ako se u njoj pojave neprozirne ili kakve druge strane čestice ili ako promijeni boju.
3. Razrijedite ukupan volumen pripremljene otopine lijeka Remicade s otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9%) za infuziju do ukupnog volumena od 250 ml. To se može učiniti tako da se iz 250-militarske staklene boce ili vrećice za infuziju s otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml

(0,9%) za infuziju izvuče volumen jednak volumenu pripremljene otopine lijeka Remicade. Polako dodajte cijelu količinu pripremljene otopine lijeka Remicade u 250-mililitarsku infuzijsku bocu ili vrećicu. Lagano promućkajte.

4. Primijenite otopinu za infuziju tijekom razdoblja koje ne smije biti kraće od preporučenog (vidjeti dio 4.2). Uporabite isključivo pribor za infuziju s "in-line", sterilnim, nepirogenim filtrom male sposobnosti vezanja proteina (veličina pora 1,2 mikrometra ili manje). S obzirom da otopina za infuziju ne sadržava konzervanse, preporučuje se početi s primjenom što prije, a svakako u roku od 3 sata nakon pripreme otopine i razrjeđivanja. Kada se priprema otopine i razrjeđivanje izvode u aseptičkim uvjetima, otopina za infuziju lijeka Remicade može se uporabiti u roku od 24 sata ako se čuva na temperaturi od 2°C do 8°C. Neiskorišteni dio otopine ne smije se čuvati za kasniju primjenu.
5. Nisu provedena ispitivanja fizikalno-biokemijske kompatibilnosti istodobne primjene lijeka Remicade s drugim lijekovima. Remicade se ne smije davati istovremeno u istoj infuziji s drugim lijekovima.
6. Prije primjene lijeka Remicade, vizualno provjerite sadrži li čestice i je li promijenio boju. Ne koristite otopinu ako se vide neprozirne ili kakve druge strane čestice ili ako promijeni boju.
7. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

MERCK SHARP & DOHME d.o.o.
Heinzelova 62a, 10 000 Zagreb
HRVATSKA

8. KLASA RJEŠENJA O ODOBRENJU ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

UP/I-530-09/11-02/153

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET/ DATUM OBNOVE ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

28.11.2000. / 08.02.2012.

10. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Travanj, 2013.