

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Remicade[®], 100 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju
INN: infliksimab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 100 mg infliksimaba. Infliksimab je himerno monoklonsko humano-mišje IgG1 antitelo proizvedeno u ćelijama mišjeg hibridoma tehnologijom rekombinantne DNK. Nakon rekonstitucije, jedan mL sadrži 10 mg infliksimaba.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju (prašak za koncentrat).

Prašak je liofilizirani beli pelet.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

Lek Remicade, u kombinaciji sa metotreksatom, je indikovano za redukovanje znakova i simptoma, kao i za poboljšanje fizičkih funkcija kod:

- odraslih pacijenata sa aktivnom bolešću u slučaju kada odgovor na antireumatske lekove koji modifikuju tok bolesti (engl. *disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD), uključujući metotreksat, nije bio odgovarajući.
- odraslih pacijenata sa teškom, aktivnom i progresivnom bolešću, koji prethodno nisu bili lečeni metotreksatom ili antireumatskim lekovima koji modifikuju tok bolesti (DMARD).

Kod ovih pacijenata, rendgenskim snimcima je pokazano smanjenje brzine progresije oštećenja zglobova (videti odeljak 5.1).

Kronova bolest kod odraslih pacijenata

Lek Remicade je indikovano za:

- terapiju umerenog do teškog oblika aktivne Kronove bolesti, kod odraslih pacijenata koji nisu odreagovali na potpunu i odgovarajuću terapiju kortikosteroidima i/ili imunosupresivima; ili koji ne podnose ili kod kojih postoje medicinske kontraindikacije za takvu terapiju.
- terapiju fistuloznog oblika aktivne Kronove bolesti, kod odraslih pacijenata koji nisu odreagovali na punu i adekvatnu konvencionalnu terapiju (uključujući antibiotike, drenažu i imunosupresivnu terapiju).

Kronova bolest kod pedijatrijskih pacijenata

Lek Remicade je indikovano za lečenje teškog oblika aktivne Kronove bolesti, kod dece i adolescenata uzrasta od 6 do 17 godina, kod kojih nije uočeno poboljšanje nakon primene konvencionalne terapije, uključujući kortikosteroide, imunomodulatore i primarnu nutritivnu terapiju; ili koji ne podnose ili imaju medicinske kontraindikacije za takvu vrstu terapije. Lek Remicade je ispitivan samo u kombinaciji sa konvencionalnom imunosupresivnom terapijom.

Ulcerozni kolitis

Lek Remicade je indikovano za lečenje umerenog do teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa kod odraslih pacijenata koji nisu adekvatno odreagovali na konvencionalnu terapiju uključujući kortikosteroide i 6-merkaptopurin (6-MP) ili azatioprin (AZA), ili koji ne podnose ili kod kojih postoje medicinske kontraindikacije za takvu terapiju.

Ulcerozni kolitis kod pedijatrijskih pacijenata

Lek Remicade je indikovano za lečenje teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa, kod dece i adolescenata uzrasta od 6 do 17 godina, koji nisu adekvatno odreagovali na konvencionalnu terapiju, uključujući kortikosteroide i 6-merkaptopurin (6-MP) ili azatioprin (AZA), ili koji ne podnose ili kod kojih postoje medicinske kontraindikacije za takve terapije.

Ankilozirajući spondilitis

Lek Remicade je indikovano za lečenje teškog, aktivnog oblika ankilozirajućeg spondilitisa, kod odraslih pacijenata koji nisu na odgovarajući način odreagovali na konvencionalnu terapiju.

Psorijatični artritis

Lek Remicade je indikovano za lečenje aktivnog i progresivnog oblika psorijatičnog artritisa kod odraslih pacijenata koji nisu adekvatno reagovali na prethodno lečenje antireumatskim lekovima koji modifikuju tok bolesti (DMARD).

Lek Remicade treba primenjivati:

- u kombinaciji sa metotreksatom
- ili samostalno kod pacijenata koji pokazuju netoleranciju na metotreksat ili kod kojih je metotreksat kontraindikovano.

Pokazano je da lek Remicade poboljšava funkcionalnu sposobnost kod pacijenata sa psorijatičnim artritisom i smanjuje brzinu napredovanja oštećenja perifernih zglobova, što je procenjeno na osnovu rendgenskih snimaka kod pacijenata sa poliartikularnim simetričnim podtipovima bolesti (videti odeljak 5.1).

Psorijaza

Lek Remicade je indikovano za lečenje umerenog do teškog oblika plak psorijaze, kod odraslih pacijenata kod kojih je druga sistemska terapija, uključujući ciklosporin, metotreksat ili psoralen ultraljubičastu A svetlost (PUVA), neefikasna, kontraindikovana ili je pacijenti ne podnose (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Terapija lekom Remicade mora da se uvodi i primenjuje pod kontrolom lekara koji imaju iskustva u postavljanju dijagnoze i lečenju reumatoidnog artritisa, inflamatornih bolesti creva, ankilozirajućeg spondilitisa, psorijatičnog artritisa ili psorijaze. Lek Remicade treba primeniti intravenski. Infuziju leka Remicade treba da primenjuju osposobljeni zdravstveni radnici, koji su obučeni da prepoznaju bilo koji problem u vezi sa infuzijom. Pacijentima koji primaju lek Remicade treba dati Uputstvo za lek i karticu sa podsetnikom za pacijenta.

U toku lečenja lekom Remicade, treba prilagoditi istovremenu terapiju drugim lekovima, npr. kortikosteroidima i imunosupresivima.

Doziranje

Odrasli (≥ 18 godina starosti)

Reumatoidni artritis

3 mg/kg se primenjuje u vidu intravenske infuzije nakon čega slede dodatne infuzije u dozi od 3 mg/kg u 2. i 6. nedelji posle prve infuzije, a zatim na svakih 8 nedelja posle toga.

Lek Remicade se mora davati istovremeno sa metotreksatom.

Dostupni podaci ukazuju na to da se klinički odgovor obično postiže u roku od 12 nedelja terapije. Ukoliko je pacijent pokazao neadekvatan odgovor ili je prestao da reaguje nakon tog perioda, može se razmotriti postepeno povećanje doze za oko 1,5 mg/kg, maksimalno do 7,5 mg/kg na svakih 8 nedelja. Alternativno, može se razmotriti primena doze od 3 mg/kg na svake 4 nedelje. Ukoliko se postigne adekvatan odgovor, treba nastaviti lečenje odabranom dozom i učestalošću primene. Dalji nastavak terapije treba pažljivo razmotriti kod pacijenata kod kojih ne postoje dokazi o terapijskoj koristi u toku prvih 12 nedelja lečenja ili posle korekcije doze.

Umereno do izrazito aktivna Kronova bolest

5 mg/kg se primenjuje u vidu intravenske infuzije, a zatim se 2 nedelje posle prve infuzije daje dodatna infuzija u dozi od 5 mg/kg. Ukoliko pacijent ne reaguje na lečenje posle 2 doze, ne treba nastaviti lečenje infliksimabom. Na osnovu dostupnih podataka ne preporučuje se dalje lečenje infliksimabom, kod pacijenata koji nisu reagovali na terapiju u roku od 6 nedelja posle početne infuzije.

Kod pacijenata koji su odreagovali na terapiju, alternativne strategije za dalje lečenje su:

- terapija održavanja: dodatna infuzija od 5 mg/kg u 6. nedelji nakon inicijalne doze, nakon toga infuzije na svakih 8 nedelja, ili
- ponovna primena: infuzija u dozi od 5 mg/kg ukoliko se ponovo jave znaci i simptomi bolesti (videti 'Ponovna primena' u tekstu koji sledi i odeljak 4.4).

Premda ne postoje komparativni podaci, ograničeni podaci kod pacijenata koji su inicijalno reagovali na dozu od 5 mg/kg ali se odgovor potom izgubio, ukazuju na to da se kod nekih pacijenata povećanjem doze može ponovo uspostaviti terapijski odgovor (videti odeljak 5.1). Dalji nastavak terapije treba ponovo pažljivo razmotriti kod pacijenata kod kojih ne postoje dokazi o terapijskoj koristi posle korekcije doze.

Fistulozna, aktivna Kronova bolest

5 mg/kg se primenjuje u vidu intravenske infuzije, posle čega sledi dodatna doza od 5 mg/kg putem infuzije u 2. i 6. nedelje posle prve infuzije. Ukoliko pacijent ne reaguje na terapiju posle 3 doze, ne treba nastaviti lečenje infliksimabom.

Kod pacijenata koji su reagovali na terapiju, alternativne strategije za nastavak lečenja su:

- terapija održavanja: dodatna infuzija od 5 mg/kg na svakih 8 nedelja ili
- ponovna primena: infuzija od 5 mg/kg ukoliko se ponovo jave znaci i simptomi bolesti, posle čega slede infuzije od 5 mg/kg na svakih 8 nedelja (videti 'Ponovna primena' u daljem tekstu i odeljak 4.4).

Premda ne postoje komparativni podaci, ograničeni podaci kod pacijenata koji su inicijalno odgovorili na dozu od 5 mg/kg ali kod kojih se odgovor potom izgubio, ukazuju na to da se kod nekih pacijenata povećanjem doze može ponovo uspostaviti terapijski odgovor (videti odeljak 5.1). Dalji nastavak terapije treba ponovo pažljivo razmotriti kod pacijenata kod kojih ne postoje dokazi o terapijskoj koristi posle prilagođavanja doze.

Kod Kronove bolesti, iskustvo sa ponovnom primenom leka u slučaju ponovne pojave znakova i simptoma Kronove bolesti je ograničeno i ne postoje komparativni podaci o odnosu koristi i rizika alternativnih strategija za nastavak lečenja.

Ulcerozni kolitis

5 mg/kg se primenjuje u vidu intravenske infuzije, posle čega slede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg u 2. i 6. nedelji posle prve infuzije, a zatim na svakih 8 nedelja posle toga.

Dostupni podaci ukazuju na to da se klinički odgovor obično javlja u roku od 14 nedelja lečenja, tj. posle tri doze. Dalji nastavak terapije treba ponovo pažljivo razmotriti kod pacijenata kod kojih se u toku ovog perioda ne uoče dokazi o koristi terapije.

Ankilozirajući spondilitis

5 mg/kg se primenjuje u vidu intravenske infuzije, nakon čega slede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg u 2. i 6. nedelji posle prve infuzije, a zatim na svakih 6 do 8 nedelja. Ukoliko pacijent ne odreaguje na terapiju posle 6 nedelja (tj. posle 2 doze), ne treba nastaviti lečenje infliksimabom.

Psorijatični artritis

5 mg/kg se primenjuje u vidu intravenske infuzije, posle čega slede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg u 2. i 6. nedelji posle prve infuzije, a zatim na svakih 8 nedelja posle toga.

Psorijaza

5 mg/kg se primenjuje u vidu intravenske infuzije, nakon čega slede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg u 2. i 6. nedelji nakon prve infuzije, zatim na svakih 8 nedelja posle toga. Ukoliko pacijent ne odreaguje na terapiju posle 14 nedelja (tj. posle 4 doze), ne bi trebalo nastaviti lečenje infliksimabom.

Ponovna primena kod Kronove bolesti i reumatoidnog artritisa

Ukoliko se ponovo pojave znaci i simptomi bolesti, lek Remicade se može ponovno primeniti u periodu od 16 nedelja nakon poslednje infuzije. U kliničkim ispitivanjima, reakcije kasne preosetljivosti su bile povremene i javile su se nakon perioda u kome pacijenti nisu primali lek Remicade, a koji su kraći od godinu dana (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Nisu utvrđeni bezbednost i efikasnost ponovne primene ako je period u kojem se infliksimab nije davao duži od 16 nedelja. To se odnosi i na pacijente koji imaju Kronovu bolest i na pacijente koji imaju reumatoidni artritis.

Ponovna primena kod ulceroznog kolitisa

Bezbednost i efikasnost ponovne primene nije utvrđena, osim kada se daje svakih 8 nedelja (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Ponovna primena kod ankilozirajućeg spondilitisa

Bezbednost i efikasnost ponovne primene nije utvrđena, osim kada se daje svakih 6 do 8 nedelja (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Ponovna primena kod psorijatičnog artritisa

Bezbednost i efikasnost ponovne primene nije utvrđena, osim kada se daje svakih 8 nedelja (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Ponovna primena kod psorijaze

Ograničeno iskustvo vezano za ponovnu primenu leka Remicade kod pacijenata sa psorijazom, sa primenom jedne doze leka posle 20 nedelja ukazuje na smanjenu efikasnost i povećanu učestalost blagih do umerenih reakcija na infuziju u poređenju sa onima tokom prvobitne primene uvodne terapije (videti odeljak 5.1).

Ograničeno iskustvo vezano za ponovnu primenu leka zbog novog izbijanja bolesti ponavljanjem uvodnog režima lečenja, pokazuje veću incidencu reakcija vezanih za infuziju, uključujući i ozbiljne reakcije, u poređenju sa terapijom održavanja svakih 8 nedelja (videti odeljak 4.8).

Ponovna primena kod različitih indikacija

Ukoliko se prekine terapija održavanja, a postoji potreba da se lečenje ponovo započne, ne preporučuje se ponavljanje uvodnog režima lečenja (videti odeljak 4.8). U takvim slučajevima, treba započeti terapiju davanjem jedne doze leka Remicade, a zatim nastaviti sa dozama održavanja, prema gore opisanim preporukama.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Nisu sprovedena posebna ispitivanja leka Remicade kod starijih pacijenata. U toku kliničkih ispitivanja nisu primećene značajnije razlike u klirensu ili volumenu distribucije vezane za starost. Nije potrebna korekcija doze (videti odeljak 5.2). Za više informacija o bezbednosti primene leka Remicade kod starijih pacijenata (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Oštećena funkcija bubrega i/ili jetre

Nisu sprovedena ispitivanja upotrebe leka Remicade kod pacijenata iz ovih populacija. Ne mogu se dati preporuke u vezi doziranja (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Kronova bolest (6 do 17 godina)

5 mg/kg se primenjuje u vidu intravenske infuzije, posle čega slede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg u 2. i 6. nedelji posle prve infuzije, a zatim na svakih 8 nedelja. Dostupni podaci ne podržavaju dalje lečenje infliksimabom kod dece i adolescenata koji nisu odreagovali na lek u toku prvih 10 nedelja lečenja (videti odeljak 5.1).

Kod nekih pacijenata je potreban kraći interval doziranja da bi se održala terapijska korist, dok je kod drugih dovoljan duži interval doziranja. Pacijenti koji primaju doze leka u intervalu kraćem od 8 nedelja, mogu biti izloženi povećanom riziku od neželjenih reakcija. Nastavak terapije sa skraćenim intervalom doziranja treba pažljivo razmotriti kod pacijenata kod kojih nije zabeležena dodatna terapijska korist posle promene intervala doziranja.

Nisu sprovedena ispitivanja bezbednosti i efikasnosti primene leka Remicade kod dece mlađe od 6 godina koja boluju od Kronove bolesti. Trenutno dostupni farmakokinetički podaci su opisani u odeljku 5.2, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje kod dece mlađe od 6 godina.

Ulcerozni kolitis (6 do 17 godina)

5 mg/kg se primenjuje u vidu intravenske infuzije, nakon čega slede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg u 2. i 6. nedelji posle prve infuzije, a zatim na svakih 8 nedelja. Dostupni podaci ne podržavaju dalju primenu infliksimaba kod pedijatrijskih pacijenata koji nisu odgovorili na terapiju u toku prvih 8 nedelja lečenja (videti odeljak 5.1).

Nisu sprovedena ispitivanja bezbednosti i efikasnosti primene leka Remicade kod dece mlađe od 6 godina koja boluju od ulceroznog kolitisa. Trenutno dostupni farmakokinetički podaci su opisani u odeljku 5.2, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje kod dece mlađe od 6 godina.

Psorijaza

Bezbednost i efikasnost primene leka Remicade nisu utvrđeni kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina koji boluju od psorijaze. Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljku 5.2, ali ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Juvenilni idiopatski artritis, psorijatični artritis i ankilozirajući spondilitis

Bezbednost i efikasnost leka Remicade nisu utvrđeni kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina koji boluju od juvenilnog idiopatskog artritisa, psorijatičnog artritisa i ankilozirajućeg spondilitisa. Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljku 5.2, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Juvenilni reumatoidni artritis

Bezbednost i efikasnost primene leka Remicade nisu utvrđeni kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina koji boluju od juvenilnog reumatoidnog artritisa. Trenutno dostupni podaci su opisani u odeljcima 4.8 i 5.2, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje.

Način primene

Lek Remicade treba da se primenjuje intravenski tokom 2 sata. Svi pacijenti koji primaju lek Remicade moraju da budu pod nadzorom najmanje 1-2 sata nakon primene infuzije zbog akutnih neželjenih reakcija vezanih za primenu infuzije. Oprema za hitne slučajeve, kao što su adrenalin, antihistaminici, kortikosteriodi ili oprema za veštačko disanje moraju biti dostupni. Pacijentima se pre infuzije može dati npr. antihistaminik, hidrokortizon i/ili paracetamol, i brzina infuzije se može usporiti kako bi se smanjio rizik od reakcija vezanih za infuziju, naročito ako su se već ranije javljale neželjene reakcije vezane za infuziju (videti odeljak 4.4).

Skraćeno trajanje infuzija kod indikacija za odrasle

Kod pažljivo odabranih odraslih pacijenata koji su dobro podneli primenu najmanje 3 inicijalne dvočasovne infuzije leka Remicade (faza indukcije-uvodnog lečenja) i koji su sada na terapiji održavanja, može se razmotriti primena sledećih infuzija tokom perioda ne manjeg od jednog sata. Ukoliko se kod skraćene primene infuzije pojavi neželjena reakcija vezana za infuziju, može se razmotriti sporija brzina za buduće infuzije, ukoliko lečenje treba da se nastavi. Nisu sprovedena ispitivanja sa kraćim trajanjem infuzije kod doza > 6 mg/kg (videti odeljak 4.8).

Za uputstva za pripremu i primenu, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, na druge mišje proteine, ili na bilo koju od pomoćnih supstanci koje su navedene u odeljku 6.1.

Pacijenti sa tuberkulozom ili drugim teškim infekcijama kao što su sepsa, apscesi i oportunističke infekcije (videti odeljak 4.4).

Pacijenti sa umerenom ili teškom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa III/IV) (videti odeljke 4.4 i 4.8).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

U cilju poboljšanja sledljivosti bioloških lekova i praćenja njihove upotrebe, zaštićeno ime i serijski broj primenjenog leka treba da budu jasno zabeleženi.

Reakcije na infuziju i preosetljivost

Infliksimab je povezivan sa akutnim reakcijama vezanim za infuziju, uključujući anafilaktički šok, i reakcije kasne preosetljivosti (videti odeljak 4.8).

Akutne reakcije na infuziju, uključujući anafilaktičke reakcije, mogu da se jave u toku infuzije (u roku od nekoliko sekundi) ili u roku od nekoliko sati nakon infuzije. Ukoliko se javi akutna reakcija na infuziju, neophodno je odmah prekinuti infuziju. Oprema za hitne slučajeve, kao što su adrenalin, antihistaminici, kortikosteriodi ili oprema za mehaničku ventilaciju moraju da budu na raspolaganju. Pacijenti pre terapije mogu da prime npr. antihistaminike, hidrokortizon i/ili paracetamol da bi se sprečile blage ili prolazne reakcije.

Antitela na infliksimab mogu da se razviju i povezana su sa povećanom učestalošću reakcija na infuziju. Manji udeo u reakcijama na infuziju imale su ozbiljne alergijske reakcije. Takođe je utvrđena veza između razvoja antitela na infliksimab i smanjenog trajanja odgovora. Istovremena primena imunomodulatora povezana je sa manjim javljanjem antitela na infliksimab i smanjenjem učestalosti reakcija na infuziju. Efekat istovremene primene imunomodulatora bio je jači kod pacijenata koji su lečeni po epizodama nego kod pacijenata koji su primali terapiju održavanja. Pacijenti koji prestanu da uzimaju imunosupresive pre ili u toku primene leka Remicade imaju veći rizik od razvoja ovih antitela. Antitela na infliksimab ne mogu se uvek otkriti u uzorcima seruma. Ukoliko se jave ozbiljne reakcije, mora se primeniti simptomatsko lečenje i ne sme se dalje primenjivati lek Remicade (videti odeljak 4.8).

U kliničkim studijama, prijavljene su reakcije kasne preosetljivosti. Dostupni podaci ukazuju na povećani rizik od reakcije kasne preosetljivosti sa povećanjem intervala bez primene leka Remicade. Pacijente treba savetovati da odmah zatraže lekarsku pomoć ukoliko se pojave bilo kakve zakasnele neželjene reakcije (videti odeljak 4.8). Ukoliko se pacijentima ponovo daje lek nakon dužeg perioda, oni moraju da budu pod strogim nadzorom u okviru koga se prate znaci i simptomi kasne preosetljivosti.

Infekcije

Pacijenti moraju da budu pod strogim nadzorom zbog infekcije, uključujući tuberkulozu, pre, u toku i nakon lečenja lekom Remicade. Budući da eliminacija infliksimaba može da traje i do šest meseci, nadzor treba nastaviti tokom celog ovog perioda. Ukoliko se kod pacijenta razvije ozbiljna infekcija ili sepsa, treba obustaviti primenu leka Remicade.

Treba posebno voditi računa prilikom donošenja odluke da se lek Remicade koristi kod pacijenata sa hroničnim ili rekurentnim infekcijama, uključujući one koji istovremeno primaju imunosupresivnu terapiju. Pacijente treba upozoriti na potencijalne faktore rizika za razvoj infekcije i savetovati im njihovo izbegavanje na odgovarajući način.

Faktor nekroze tumora alfa (TNF–alfa) posreduje u inflamaciji i modulira ćelijske imunske odgovore. Eksperimentalni podaci pokazuju da je TNF–alfa ključan za uklanjanje intracelularnih infekcija. Kliničko iskustvo pokazuje da je odbrana domaćina od infekcije kompromitovana kod pojedinih pacijenata koji su primali infliksimab.

Treba napomenuti da supresija TNF–alfa može da maskira simptome infekcije kao što je povišena telesna temperatura. Rano prepoznavanje netipične kliničke slike teške infekcije kao i tipične kliničke slike retke i neuobičajene infekcije od ključne je važnosti kako bi se smanjilo kašnjenje u postavljanju dijagnoze i lečenju.

Pacijenti koji primaju TNF-blokatore su podložniji ozbiljnim infekcijama.

Tuberkuloza, bakterijske infekcije, uključujući sepsu i pneumoniju, invazivne gljivične, virusne i druge oportunističke infekcije primećene su kod pacijenata lečenih infliksimabom. Neke od ovih infekcija su imale smrtni ishod; najčešće prijavljivane oportunističke infekcije sa stopom smrtnosti > 5% uključuju pneumocistozu, kandidijazu, listeriozu i aspergilozu.

Pacijenti kod kojih se javi nova infekcija u periodu dok primaju lek Remicade, moraju da budu pod strogim nadzorom i da budu podvrgnuti kompletnoj dijagnostičkoj proceni. Primenu leka Remicade treba prekinuti ukoliko se kod pacijenta razvije nova ozbiljna infekcija ili sepsa, i potrebno je inicirati odgovarajuću antibakterijsku ili anti-gljivičnu terapiju sve dok infekcija ne bude pod kontrolom.

Tuberkuloza

Prijavljeni su slučajevi aktivne tuberkuloze kod pacijenata koji su primali lek Remicade. Treba napomenuti da je u većini ovih slučajeva ustanovljena ekstrapulmonalna tuberkuloza, koja se javila ili kao lokalna ili kao diseminovana bolest.

Pre početka lečenja lekom Remicade, neophodno je izvršiti proveru svih pacijenata na aktivnu i neaktivnu ('latentnu') tuberkulozu. Ta procena treba da uključi detaljnu anamnezu sa ličnom istorijom tuberkuloze ili mogućim prethodnim kontaktima sa tuberkulozom i prethodnom i/ili sadašnjom imunosupresivnom terapijom. Kod svih pacijenata treba sprovesti odgovarajuće analize (npr. kožni tuberkulinski test, rendgenski snimak pluća i/ili test oslobađanja interferona) (mogu se primeniti lokalne preporuke). Preporučuje se da se vodi dokumentacija o sprovođenju tih analiza u kartici sa podsetnikom za pacijenta. Lekare koji propisuju lek potrebno je podsetiti na rizik od lažno negativnih rezultata tuberkulinskih testova, naročito kod pacijenata koji su teško bolesni ili imunokompromitovani.

Ukoliko se utvrdi aktivna tuberkuloza, ne sme se počinjati lečenje lekom Remicade (videti odeljak 4.3).

Ukoliko se sumnja na latentnu tuberkulozu, treba konsultovati lekara koji je stručan za lečenje tuberkuloze. U svim dole opisanim situacijama, treba veoma pažljivo razmotriti ravnotežu koristi i rizika terapije lekom Remicade.

Ukoliko se utvrdi neaktivna ('latentna') tuberkuloza, neophodno je početi lečenje latentne tuberkuloze anti-tuberkuloznom terapijom pre početka terapije lekom Remicade, i u skladu sa važećim preporukama.

Kod pacijenata koji imaju nekoliko ili imaju značajne faktore rizika za tuberkulozu a imaju negativan rezultat testa na latentnu tuberkulozu, treba razmotriti antituberkuloznu terapiju pre početka terapije lekom Remicade.

Takođe treba razmotriti antituberkuloznu terapiju pre početka lečenja lekom Remicade kod pacijenata sa istorijom latentne ili aktivne tuberkuloze kod kojih se adekvatan tok lečenja ne može potvrditi. Nekoliko slučajeva aktivne tuberkuloze, zabeleženo je kod pacijenata lečenih lekom Remicade tokom i nakon terapije latentne tuberkuloze. Svi pacijenti bi trebalo da budu obavešteni da potraže pomoć lekara ukoliko se u toku ili nakon lečenja lekom Remicade pojave znaci/simptomi koji upućuju na tuberkulozu (npr. uporan kašalj, gubitak telesne mase, subfebrilnost).

Invazivne gljivične infekcije

Kod pacijenata lečenih lekom Remicade kod kojih se razvije ozbiljna sistemska bolest, treba posumnjati na neku invazivnu gljivičnu infekciju, kao što je aspergiloza, kandidijaza, pneumocistoza, histoplazmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza. Pri ispitivanju takvih pacijenata potrebno je u ranoj fazi posavetovati se sa lekarom koji je specijalista u dijagnostikovanju i lečenju invazivnih gljivičnih infekcija.

Invazivne gljivične infekcije manifestuju se pre kao diseminovane nego lokalizovane bolesti, a testovi na antigene i antitela mogu biti negativni kod nekih pacijenata uprkos postojanju aktivne infekcije. Uzimajući u obzir rizike invazivne gljivične infekcije kao i rizike antimikotičke terapije, treba razmotriti primenu odgovarajuće empirijske antimikotičke terapije tokom dijagnostičkog postupka.

Kod pacijenata koji su boravili ili putovali u područja za koja su karakteristične endemske invazivne gljivične infekcije kao što su histoplazmoza, kokcidiomikoza ili blastomikoza treba pažljivo proceniti koristi i rizike lečenja lekom Remicade pre uvođenja ovog leka.

Fistulozna forma Kronove bolesti

Pacijenti sa fistuloznom formom Kronove bolesti sa akutnim gnojnim fistulama ne smeju započeti terapiju lekom Remicade sve dok se ne otkloni izvor moguće infekcije, posebno apscesa (videti odeljak 4.3).

Reaktivacija hepatitisa B (HBV)

Reaktivacija hepatitisa B javila se kod pacijenata koji su primali TNF-antagoniste uključujući infliksimab, koji su hronični nosioci ovog virusa. U pojedinim slučajevima došlo je do smrtnog ishoda.

Pacijente treba testirati na HBV infekciju pre početka lečenja lekom Remicade. Kod pacijenata koji su imali pozitivan rezultat na testu na HBV infekciju, preporučuju se konsultacije sa lekarom koji je specijalista za lečenje hepatitisa B. Nosiocice virusa hepatitisa B (HBV) koji zahtevaju lečenja lekom Remicade treba pažljivo nadzirati za vreme i nekoliko meseci posle završetka lečenja kako bi se uočili mogući znaci i simptomi aktivne HBV infekcije. Nema odgovarajućih podataka o pacijentima nosiocima HBV-a koji su uz TNF-antagonist primali i antivirusne lekove radi sprečavanja reaktivacije hepatitisa B. Kod pacijenata kod kojih je došlo do HBV reaktivacije, terapiju lekom Remicade treba prekinuti i treba početi odgovarajuće antivirusno lečenje uz odgovarajuću suportivnu terapiju.

Hepatobilijarni događaji

Posle stavljanja infliksimaba u promet, primećeni su slučajevi žutice i neinfektivnog hepatitisa, koji je ponekad imao karakteristike autoimunog hepatitisa. Zabeleženi su i izolovani slučajevi insuficijencije jetre koji su rezultirali transplantacijom jetre ili smrtnim ishodom. Pacijente sa simptomima ili znacima poremećaja funkcije jetre treba pregledati i utvrditi da li postoji oštećenje jetre. Ako se razvije žutica i/ili je koncentracija ALT ≥ 5 puta veća od gornje granice normalne vrednosti, terapiju lekom Remicade treba prekinuti i uraditi detaljna ispitivanja da bi se utvrdio razlog poremećaja.

Istovremena primena inhibitora TNF-alfa i anakinre

Ozbiljne infekcije i neutropenija primećeni su u kliničkim ispitivanjima sa istovremenom upotrebom anakinre i drugog blokatora TNF-alfa, etanercepta, bez dodatnog kliničkog poboljšanja u odnosu na primenu samog etanercepta. Zbog prirode neželjenih reakcija koje su uočene prilikom istovremene primene etanercepta i anakinre, slična toksičnost mogla bi se javiti i kod istovremene primene anakinre i nekog drugog blokatora TNF-alfa. Iz tog razloga, ne preporučuje se kombinovana primena leka Remicade i anakinre.

Istovremena primena inhibitora TNF-alfa i abatacepta

U kliničkim ispitivanjima istovremena primena TNF-antagonista i abatacepta povezana je sa povećanim rizikom od infekcije uključujući ozbiljne infekcije u poređenju sa primenom samo TNF-antagonista, bez povećanja kliničke koristi. Ne preporučuje se kombinovana primena leka Remicade i abatacepta.

Istovremena primena sa ostalim biološkim lekovima

Nema dovoljno podataka o istovremenoj upotrebi infliksimaba sa ostalim biološkim lekovima koji se koriste u lečenju istih stanja kao i infliksimab. Istovremena upotreba infliksimaba sa ovim biološkim lekovima se ne preporučuje zbog mogućnosti pojave povećanog rizika od infekcije, i drugih mogućih farmakoloških interakcija.

Prevođenje između bioloških DMARDS

Treba obratiti pažnju i pacijente treba i dalje pratiti kada se prevode sa jedne biološke terapije na drugu, jer preklapanje bioloških aktivnosti može dalje povećati rizik od neželjenih događaja, uključujući infekciju.

Vakcinacija

Preporučuje se da, ukoliko je to moguće, pre početka terapije lekom Remicade pacijenti prime sve vakcine u skladu sa važećim smernicama za vakcinaciju. Pacijenti na terapiji infliksimabom mogu istovremeno primiti vakcine, osim živih vakcina (videti odeljke 4.5 i 4.6).

U podgrupi od 90 odraslih pacijenata sa reumatoidnim artritismom iz ispitivanja ASPIRE, sličan udeo pacijenata u svim terapijskim grupama (metotreksat plus: placebo [n=17], lek Remicade u dozi od 3 mg/kg [n=27] ili lek Remicade u dozi od 6 mg/kg [n=46]) je ostvario efikasno dvostruko povećanje titra kao odgovor na polivalentnu pneumokoknu vakcinu, što ukazuje na to da lek Remicade nije uticao na humoralne imunske odgovore nezavisne od T-ćelija. Međutim ispitivanja iz objavljene literature kod različitih indikacija (npr. reumatoidni artritis, psorijaza, Kronova bolest) ukazuju na to da nežive vakcine primljene tokom terapije anti-TNF lekovima, uključujući lek Remicade, mogu dovesti do slabijeg imunskog odgovora nego kod pacijenata koji ne primaju anti-TNF terapiju.

Vakcinacija živim vakcinama/ primena infektivnih agenasa u terapijske svrhe

Kod pacijenata koji primaju anti-TNF terapiju, malo podataka je dostupno u vezi sa odgovorom na vakcinaciju živim vakcinama ili na sekundarnu transmisiju infekcije živim vakcinama. Primena živih vakcina može dovesti do pojave kliničkih infekcija, uključujući diseminovane infekcije. Ne preporučuje se istovremena primena živih vakcina sa lekom Remicade.

Izloženost leku *in utero*

Kod novorođenčadi koja su bila izložena infliksimabu *in utero*, prijavljen je smrtni ishod usled diseminovane *Bacillus Calmette Guérin* (BCG) infekcije nakon primene BCG vakcine nakon rođenja. Preporučuje se da se sačeka dvanaest meseci od rođenja do primene živih vakcina kod novorođenčadi i odojčadi koja su bila izložena infliksimabu *in utero*. Ako se serumske koncentracije infliksimaba kod novorođenčadi i odojčadi ne mogu detektovati ili je primena infliksimaba bila ograničena na prvo tromesečje trudnoće, može se razmotriti ranija primena žive vakcine ako postoji jasna klinička korist za svako novorođenče/odojče (videti odeljak 4.6).

Izloženost leku putem majčinog mleka

Ne preporučuje se primena žive vakcine kod novorođenčadi/odojčadi koja se hrani majčinim mlekom dok je majka na terapiji infliksimabom, osim ukoliko su koncentracije infliksimaba u serumu novorođenčadi/odojčadi toliki da se ne mogu detektovati (videti odeljak 4.6).

Terapijski infektivni agensi

Primena terapijskih infektivnih agenasa, poput primene živih atenuiranih bakterija u druge svrhe (npr. intravezikalne instilacije BCG vakcine za lečenje karcinoma mokraćne bešike) mogla bi dovesti do kliničkih infekcija, uključujući diseminovane infekcije. Ne preporučuje se primena infektivnih agenasa u terapijske svrhe istovremeno sa lekom Remicade.

Autoimuni procesi

Relativna deficijencija TNF-alfa koja je rezultat anti-TNF terapije može pokrenuti autoimuni proces. Ukoliko se kod pacijenta posle lečenja lekom Remicade razviju simptomi koji ukazuju na sindrom sličan lupusu i ukoliko pacijent ima pozitivan nalaz antitela na DNK sa dvostrukim lancem, ne sme se nastaviti lečenje lekom Remicade (videti odeljak 4.8).

Neurološki događaji

Primena lekova koji inhibiraju TNF, uključujući infliksimab, povezana je sa slučajevima nastanka novih ili pogoršanja postojećih kliničkih simptoma i/ili radioloških nalaza demijelinizirajućih bolesti centralnog nervnog sistema, uključujući multiplu sklerozu, i demijelinizirajućih poremećaja perifernog nervnog sistema, uključujući *Guillain-Barré*-ov sindrom. Kod pacijenata sa već postojećim ili novonastalim demijelinizirajućim poremećajima, treba pažljivo razmotriti koristi i rizike anti-TNF terapije pre početka lečenja lekom Remicade. Ukoliko se razviju ovi poremećaji, treba razmotriti prekid primene leka Remicade.

Maligniteti i limfoproliferativne bolesti

U kontrolisanim delovima kliničkih ispitivanja blokatora TNF, primećen je veći broj slučajeva maligniteta, uključujući limfome, među pacijentima koji su primali TNF blokatore u poređenju sa kontrolnom grupom pacijenata. U toku kliničkih ispitivanja leka Remicade u svim odobrenim indikacijama, incidenca limfoma kod pacijenata koji su primali lek Remicade bila je veća od očekivane kod opšte populacije, ali je pojava limfoma bila retka. U postmarketinškom periodu, prijavljeni su slučajevi leukemije kod pacijenata koji su primali antagoniste TNF. Postoji povećan rizik od pojave limfoma i leukemije kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom koji imaju dugotrajno, visoko aktivno zapaljenjsko oboljenje, što otežava procenu rizika.

U eksplorativnoj kliničkoj studiji u kojoj se ocenjivala primena infliksimaba kod pacijenata sa umerenom do teškom hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (engl. *chronic obstructive pulmonary*

disease, COPD), prijavljeno je više slučajeva maligniteta kod pacijenata koji su primali infliksimab u poređenju sa kontrolnom grupom. Svi pacijenti su bili teški pušači. Kod pacijenata sa povećanim rizikom od maligniteta jer su teški pušači, mogućnost lečenja lekom Remicade treba razmotriti uz oprez.

Na osnovu postojećih saznanja, rizik od razvoja limfoma ili drugih vrsta maligniteta kod pacijenata koji su primali TNF blokatore ne može se isključiti (videti odeljak 4.8). Treba biti oprezan kada se donosi odluka o terapiji TNF blokatorima kod pacijenata sa istorijom maligniteta ili kada se razmatra nastavak lečenja kod pacijenata kod kojih se razvila maligna bolest.

Takođe treba biti oprezan kod pacijenata sa psorijazom koji su primali ekstenzivnu imunosupresivnu terapiju ili su dugo lečeni PUVA terapijom.

Maligne bolesti, neke sa smrtnim ishodom, prijavljene su kod dece, adolescenata i mladih odraslih osoba (do 22 godine starosti) koji su primali blokatore TNF-a (početak terapije u uzrastu ≤ 18 godina), uključujući lek Remicade, posle stavljanja tih lekova u promet. Otprilike u polovini slučajeva u pitanju su bili limfomi. Ostali slučajevi predstavljaju čitav spektar različitih maligniteta i uključuju retke malignitete koji su obično povezani sa imunosupresijom. Rizik od razvoja maligniteta kod pacijenata koji su primali blokatore TNF-a ne može se isključiti.

Nakon stavljanja leka u promet, prijavljeni su slučajevi hepatospleničnog T-ćelijskog limfoma kod pacijenata koji su lečeni blokatorima TNF-a, uključujući infliksimab. Ovaj redak oblik T-ćelijskog limfoma ima veoma agresivan tok bolesti, obično sa smrtnim ishodom. Skoro svi pacijenti su u terapiji primenjivali AZA ili 6- MP istovremeno sa ili neposredno pre primene TNF blokatora. Velika većina ovih slučajeva povezanih sa primenom leka Remicade dogodila se kod pacijenata sa Kronovom bolešću ili ulceroznim kolitisom i većina ih je prijavljena među adolescentima ili mladim muškim osobama. Potencijalni rizik pri kombinaciji leka Remicade sa AZA ili 6-MP treba pažljivo razmotriti. Rizik od razvoja hepatospleničnog T-ćelijskog limfoma kod pacijenata koji primaju terapiju lekom Remicade ne može se isključiti (videti odeljak 4.8).

Melanom i karcinom Merkelovih ćelija su prijavljeni kod pacijenata koji su primali blokatore TNF-a, uključujući lek Remicade (videti odeljak 4.8). Preporučuju se periodični pregledi kože, posebno kod pacijenata sa faktorima rizika za rak kože.

Populaciona retrospektivna kohortna studija, korišćenjem podataka iz nacionalnih zdravstvenih registara Švedske, pokazala je povećanu incidencu raka grlića materice kod žena obolelih od reumatoidnog artritisa koje su lečene infliksimabom, u poređenju sa pacijentkinjama koje nisu primale biološke lekove ili opštom populacijom, uključujući i one starije od 60 godina. Treba nastaviti sa periodičnim praćenjem žena lečenih lekom Remicade, uključujući i one starije od 60 godina.

Sve pacijente sa ulceroznim kolitisom kod kojih postoji povećan rizik od displazije ili karcinoma debelog creva (npr. pacijenti sa dugotrajnim ulceroznim kolitisom ili primarnim skleroznim holangitisom), ili koji su ranije imali displaziju ili karcinom debelog creva, moraju se u redovnim intervalima pre početka lečenja i tokom čitavog trajanja bolesti kontrolisati da li imaju displaziju. Kontrolni pregledi moraju uključiti kolonoskopiju i biopsije u skladu sa lokalnim preporukama. Trenutno dostupni podaci ne ukazuju na to da lečenje infliksimabom utiče na rizik od razvoja displazije ili karcinoma debelog creva.

Budući da kod pacijenata sa novodijagnostikovanom displazijom koji su lečeni lekom Remicade nije utvrđena mogućnost povećanog rizika od razvoja karcinoma, lekari kliničari treba pažljivo da razmotre rizik i koristi nastavka lečenja za svakog pacijenta.

Srčana insuficijencija

Lek Remicade treba oprezno koristiti kod pacijenata sa blagom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa I/II). Pacijenti treba da budu pod strogim nadzorom, a primenu leka Remicade treba obustaviti kod

pacijenata kod kojih se razviju novi ili se pogoršaju postojeći simptomi srčane insuficijencije (videti odeljke 4.3 i 4.8).

Hematološke reakcije

Prijavljeni su slučajevi pancitopenije, leukopenije, neutropenije, i trombocitopenije kod pacijenata koji primaju blokatore TNF-a, uključujući lek Remicade. Svim pacijentima treba savetovati da odmah zatraže lekarsku pomoć ukoliko se jave znaci ili simptomi koji ukazuju na diskraziju krvi (npr. uporna povišena temperatura, pojava modrica, krvarenje, bledilo). Treba razmotriti prekid terapije lekom Remicade kod pacijenata sa potvrđenim značajnim hematološkim poremećajima.

Ostalo

Postoji ograničeno iskustvo vezano za bezbednost primene leka Remicade kod pacijenata koji su imali hiruške intervencije, uključujući artroplastiku. Dugačko poluvreme eliminacije infliksimaba treba uzeti u obzir ukoliko se planira hiruška intervencija. Pacijenta kome je potrebna operacija dok prima lek Remicade treba intenzivno pratiti zbog mogućih infekcija i ako je potrebno preduzeti odgovarajuće mere.

Izostanak odgovora na terapiju Kronove bolesti može ukazivati na postojanje fiksne fibrozne strikture koja može da zahteva hiruršku intervenciju. Dostupni podaci ukazuju da infliksimab ne pogoršava i ne izaziva fibrozne strikture.

Posebne grupe pacijenata

Stariji pacijenti

Učestalost teških infekcija kod pacijenata koji su primali lek Remicade, a koji imaju 65 godina i više, bila je veća nego među pacijentima mlađim od 65 godina. Pojedini slučajevi su bili sa smrtnim ishodom. Posebnu pažnju vezano za rizik od infekcije treba obratiti prilikom lečenja starijih pacijenata (videti odeljak 4.8).

Pedijatrijska populacija

Infekcije

U kliničkim ispitivanjima, slučajevi infekcija prijavljeni su češće kod pedijatrijskih pacijenata nego kod odraslih pacijenata (videti odeljak 4.8).

Vakcinacija

Pre početka terapije lekom Remicade preporučuje se da se pedijatrijski pacijenti, ukoliko je moguće, vakcinišu u skladu sa trenutnim smernicama o vakcinaciji. Pedijatrijski pacijenti na terapiji infliksimabom mogu istovremeno primati vakcine, osim živih vakcina (videti odeljke 4.5 i 4.6).

Maligniteti i limfoproliferativne bolesti

Kod dece, adolescenata i mladih odraslih osoba (do 22 godine starosti) koji su lečeni blokatorima TNF-a (početak terapije \leq 18 godina starosti), uključujući lek Remicade, posle stavljanja tih lekova u promet prijavljene su maligne bolesti, od kojih su neki slučajevi bili sa smrtnim ishodom. Približno polovina tih slučajeva su bili limfomi. Ostali slučajevi predstavljaju mnoštvo različitih malignih bolesti i uključuju retke maligne bolesti obično povezane sa imunosupresijom. Kod dece i adolescenata koji su primali blokatore TNF-a ne može se isključiti rizik od razvoja malignih bolesti.

Nakon stavljanja leka u promet, prijavljeni su slučajevi hepatospleničnog T-ćelijskog limfoma kod pacijenata koji su lečeni blokatorima TNF-a, uključujući infliksimab. Ovaj redak oblik T-ćelijskog limfoma ima veoma agresivan tok bolesti, obično sa smrtnim ishodom. Skoro svi pacijenti su u terapiji primenjivali AZA ili 6-MP istovremeno sa ili neposredno pre primene TNF blokatora. Velika većina ovih slučajeva povezanih sa primenom leka Remicade dogodila se kod pacijenata sa Kronovom bolešću ili ulceroznim kolitisom i većina ih je prijavljena među adolescentima ili mladim muškima

osobama. Potencijalni rizik pri kombinaciji leka Remicade sa AZA ili 6-MP treba pažljivo razmotriti. Rizik od razvoja hepatospleničnog T-ćelijskog limfoma kod pacijenata koji primaju terapiju lekom Remicade ne može se isključiti (videti odeljak 4.8).

Sadržaj natrijuma

Lek Remicade sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. suštinski je „bez natrijuma”. Međutim, lek Remicade se rekonstituiše u 0,9%-tnom rastvoru natrijum-hlorida za infuziju. O tome treba voditi računa kod pacijenata na dijeti sa ograničenim unosom natrijuma (videti odeljak 6.6).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu vršena ispitivanja interakcija.

Kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom, psorijatičnim artritismom i Kronovom bolešću, postoje indikacije da istovremena upotreba metotreksata i drugih imunomodulatora smanjuje stvaranje antitela protiv infliksimaba i povećava koncentraciju infliksimaba u plazmi. Međutim, rezultati nisu pouzdani zbog ograničenja u metodama koje se koriste za analize infliksimaba i antitela protiv infliksimaba u serumu.

Čini se da kortikosteriodi nemaju klinički značajan uticaj na farmakokinetiku infliksimaba.

Ne preporučuje se primena leka Remicade u kombinaciji sa drugim biološkim lekovima koji se koriste za lečenje istih stanja kao i lek Remicade, uključujući anakinru i abatacept (videti odeljak 4.4).

Ne preporučuje se istovremena primena živih vakcina sa lekom Remicade. Takođe se ne preporučuje primena živih vakcina u periodu od 12 meseci nakon rođenja, kod novorođenčadi/odojčadi koja su *in utero* bila izložena infliksimabu. Ako se koncentracije infliksimaba u serumu kod novorođenčadi/odojčadi ne mogu detektovati ili je primena infliksimaba bila ograničena na prvo tromesečje trudnoće, može se razmotriti ranija primena žive vakcine ako postoji jasna klinička korist za svako novorođenče/odojče (videti odeljak 4.4).

Ne preporučuje se primena žive vakcine kod dojene novorođenčadi/odojčadi dok je majka na terapiji infliksimabom, osim ukoliko su nivoi infliksimaba u serumu novorođenčadi/odojčadi toliki da se ne mogu detektovati (videti odeljke 4.4 i 4.6).

Ne preporučuje se istovremena primena infektivnih agenasa u terapijske svrhe sa lekom Remicade (videti odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu moraju da koriste odgovarajuću kontracepciju da bi sprečile trudnoću i moraju da nastave da je koriste najmanje 6 meseci posle poslednje doze leka Remicade.

Trudnoća

Umereni broj prospektivno prikupljenih slučajeva trudnoća izloženih infliksimabu koje su završene živim rađanjem sa poznatim ishodima, uključujući oko 1100 izloženih u toku prvog tromesečja, ne upućuje na povećanje stope malformacija kod novorođenčadi.

Na osnovu observacione studije iz severne Evrope, povećani rizik (OR, 95% CI; p-vrednost) za carski rez (1,50; 1,14-1,96; p=0,0032), prevremeni porođaj (1,48; 1,05-2,09; p=0,024), mala veličina ploda za gestacionu starost (2,79; 1,54-5,04; p=0,0007) i mala telesna masa novorođenčadi na rođenju (2,03; 1,41- 2,94; p=0,0002) uočena je kod žena izloženih infliksimabu tokom trudnoće (u kombinaciji sa imunomodulatorima/kortikosteroidima ili bez njih, 270 trudnoća) u poređenju sa ženama koje su bile

izložene samo imunomodulatorima i/ili kortikosteroidima (6460 trudnoća). Potencijalni doprinos izloženosti infliksimabu i/ili težini osnovne bolesti u ovim ishodima ostaje nejasan.

Zbog toga što inhibira TNF-alfa primena infliksimaba tokom trudnoće može uticati na uobičajen imunski odgovor kod novorođenčadi. U studiji o razvojnoj toksičnosti koja je sprovedena na miševima primenom analognog antitela koje selektivno inhibira funkcionalnu aktivnost TNF-alfa kod miša, nije bilo indikacija o toksičnosti kod majke, embriotoksičnosti ili teratogenosti (videti odeljak 5.3).

Raspoloživo kliničko iskustvo je ograničeno. Infliksimab treba upotrebljavati tokom trudnoće samo ako je izričito neophodan.

Infliksimab prolazi kroz placentu i utvrđeno je njegovo prisustvo u serumu novorođenčadi/odojčadi u periodu i do 12 meseci nakon rođenja. Novorođenčad/odojčad nakon *in utero* izlaganja infliksimabu mogu da budu pod povećanim rizikom od infekcije, uključujući ozbiljnu diseminovanu infekciju koja može da bude sa smrtnim ishodom. Primena živih vakcina (npr. BCG vakcine) novorođenčadi/odojčadi izloženoj *in utero* infliksimabu, ne preporučuje se u periodu od 12 meseci nakon rođenja (videti odeljke 4.4 i 4.5). Ako se koncentracije infliksimaba u serumu kod novorođenčadi/odojčadi ne mogu detektovati ili je primena infliksimaba bila ograničena na prvo tromesečje trudnoće, može se razmotriti ranija primena žive vakcine ako postoji jasna klinička korist za svako novorođenče/odojče. Takođe su prijavljeni i slučajevi agranulocitoze (videti odeljak 4.8).

Dojenje

Ograničeni podaci iz objavljene literature ukazuju da je detektovan nizak nivo infliksimaba u majčinom mleku, u koncentracijama do 5% od koncentracije u serumu majke. Infliksimab je takođe detektovan u serumu novorođenčadi nakon izlaganja infliksimabu putem majčinog mleka. Dok se očekuje da će sistemska izloženost kod novorođenčeta koje se hrani majčinim mlekom biti mala, jer se infliksimab u velikoj meri razgrađuje u gastrointestinalnom traktu, ne preporučuje se primena živih vakcina kod novorođenčeta koje se hrani majčinim mlekom dok majka prima infliksimab, osim ukoliko su koncentracije infliksimaba u serumu novorođenčadi tolike da se ne mogu detektovati. Može se razmotriti primena infliksimaba tokom dojenja.

Plodnost

Ne postoji dovoljno prekliničkih podataka da bi se doneli zaključci o uticaju infliksimaba na plodnost i opštu reproduktivnu funkciju (videti odeljak 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Remicade može imati manji uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Nakon primene leka Remicade može se javiti vrtoglavica (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Infekcije gornjeg dela respiratornog trakta su najčešće neželjene reakcije (engl. *adverse drug reaction*, ADR) zabeležene u kliničkim studijama i javljale su se kod 25,3% pacijenata na terapiji infliksimabom u poređenju sa 16,5% pacijenata iz kontrolne grupe. Najozbiljnije neželjene reakcije povezane sa primenom TNF blokatora koje su zabeležene pri primeni leka Remicade, uključuju reaktivaciju hepatitisa B (HBV), kongestivnu srčanu insuficijenciju, ozbiljne infekcije (uključujući sepsu, oportunističke infekcije i tuberkulozu), serumsku bolest (odloženu reakciju preosetljivosti), hematološke reakcije, sistemski lupus eritematosus / sindrom sličan lupusu, demijelinizirajuće poremećaje, hepatobilijarne poremećaje, limfom, hepatosplenični T-ćelijski limfom, leukemiju, karcinom Merkelovih ćelija, melanom, malignitet u pedijatrijskoj populaciji, sarkoidozu/reakcije slične sarkoidozu, intestinalne ili perianalne apscese (kod Kronove bolesti), i ozbiljne neželjene reakcije vezane za primenu infuzije (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Tabela 1 prikazuje neželjene reakcije na osnovu iskustva iz kliničkih studija kao i neželjene reakcije prijavljene nakon stavljanja leka u promet od kojih su neke imale smrtni ishod. U okviru klasa sistema organa, neželjene reakcije su navedene prema sledećim kategorijama učestalosti pojavljivanja: veoma česta ($\geq 1/10$), česta (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retka (od $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$), nepoznata (ne mogu se proceniti na osnovu raspoloživih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su prikazane u redosledu opadajuće ozbiljnosti.

Tabela 1

Neželjene reakcije u kliničkim studijama i iz iskustva nakon stavljanja u promet

Infekcije i infestacije	
Veoma česte:	Virusna infekcija (npr. grip, infekcija virusom herpesa).
Česte:	Bakterijske infekcije (npr. sepsa, celulitis, apsces).
Povremene:	Tuberkuloza, gljivične infekcije (npr. kandidijaza, onihomikoza).
Retke:	Meningitis, oportunističke infekcije (kao što su invazivne gljivične infekcije [pneumocistoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcidioidomikoza, kriptokokoza, blastomikoza], bakterijske infekcije [atipične mikobakterijske, listerioza, salmoneloza], i virusne infekcije [citomegalovirus]), infekcije parazitima, reaktivacija hepatitisa B.
Nepoznate:	Probojne infekcije uzrokovane vakcinama (nakon <i>in utero</i> izlaganja infliksimabu)*.
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	
Retke:	Limfom, non-Hoćkinov limfom, Hoćkinova bolest, leukemija, melanom, rak grlića materice.
Nepoznate:	Hepatosplenični T-celularni limfom (prvenstveno kod adolescenata i mladih odraslih muškaraca koji imaju Kronovu bolest i ulcerozni kolitis), karcinom Merkelovih ćelija, Kapošijev sarkom
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Česte:	Neutropenija, leukopenija, anemija, limfadenopatija.
Povremene:	Trombocitopenija, limfopenija, limfocitoza.
Retke:	Agranulocitoza (uključujući novorođenčad <i>in utero</i> izloženu infliksimabu), trombotična trombocitopenična purpura, pancitopenija, hemolitička anemija, idiopatska trombocitopenična purpura.
Poremećaji imunskog sistema	
Česte:	Alergijske reakcije respiratornog sistema.
Povremene:	Anafilaktička reakcija, sindrom sličan lupusu, serumska bolest ili reakcije nalik serumskoj bolesti.
Retke:	Anafilaktički šok, vaskulitis, reakcija nalik na sarkoidozu.
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Povremene:	Dislipidemija
Psihijatrijski poremećaji	
Česte:	Depresija, nesanicna.
Povremene:	Amnezija, agitiranost, stanje konfuzije, pospanost, nervoza.
Retke:	Apatija.
Poremećaji nervnog sistema	
Veoma česte:	Glavobolja.
Česte:	Vertigo, vrtoglavica, hipoestezija, paraestezija.
Povremene:	Konvulzije, neuropatija.

Retke:	Transverzalni mijelitis, demijelinizirajući poremećaji centralnog nervnog sistema (bolest nalik multiploj sklerozi i optički neuritis), periferni demijelinizirajući poremećaji (kao što su <i>Guillain-Barre-ov</i> sindrom, hronična inflamatorna demijelinizirajuća polineuropatija i multifokalna motorička neuropatija).
Nepoznate:	Cerebrovaskularni događaji vremenski usko povezani sa infuzijom.
Poremećaji oka	
Česte:	Konjunktivitis.
Povremene:	Keratitis, periorbitalni edem, hordeolum.
Retke:	Endoftalmitis.
Nepoznate:	Prolazni gubitak vida koji se javlja tokom ili do 2 sata posle infuzije.
Kardiološki poremećaji	
Česte:	Tahikardija, palpitacije.
Povremene:	Srčana insuficijencija (novonastala ili pogoršanje postojeće), aritmija, sinkopa, bradikardija.
Retke:	Cijanoza, perikardijalna efuzija.
Nepoznate:	Ishemija miokarda/infarkt miokarda.
Vaskularni poremećaji	
Česte:	Hipotenzija, hipertenzija, ekhimoza, naleti vrućine, crvenilo praćeno osećajem vrućine.
Povremene:	Periferna ishemija, tromboflebitis, hematoma.
Retke:	Cirkulatorna insuficijencija, petehijalno krvarenje, vazospazam.
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Veoma česte:	Infekcija gornjeg respiratornog trakta, sinuzitis.
Česte:	Infekcija donjeg respiratornog trakta (npr. bronhitis, pneumonija), dispneja, epistaksa.
Povremene:	Edem pluća, bronhospazam, pleuritis, pleuralna efuzija.
Retke:	Intersticijalna bolest pluća (uključujući bolest koja brzo napreduje, fibrozu pluća i pneumonitis).
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma česte:	Bol u stomaku, mučnina.
Česte:	Gastrointestinalno krvarenje, dijareja, dispepsija, gastroezofagealni refluks, konstipacija.
Povremene:	Perforacija creva, stenoza creva, divertikulitis, pankreatitis, heilitis.
Hepatobilijarni poremećaji	
Česte:	Poremećena funkcija jetre, povećane vrednosti transaminaze.
Povremene:	Hepatitis, hepatocelularno oštećenje, holecistitis.
Retke:	Autoimuni hepatitis, žutica.
Nepoznate:	Oštećenje jetre.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Česte:	Novonastala ili pogoršanje postojeće psorijaze, uključujući pustularnu psorijazu (primarno dlanova i tabana), urtikarija, osip, pruritus, hiperhidroza, suva koža, gljivični dermatitis, ekcem, alopecija.
Povremene:	Bulozna erupcija, seboreja, rozacea, papilomi na koži, hiperkeratoza, poremećaj pigmentacije kože.
Retke:	Toksična epidermalna nekroliza, <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, multiformni eritem, furunkuloza, linearna IgA bulozna dermatoza (LABD), akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP), lihenoidne reakcije.
Nepoznate:	Pogoršanje simptoma dermatomiozitisa.
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Česte:	Artralgija, mijalgija, bolovi u leđima.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Česte:	Infekcija urinarnog trakta.
Povremene:	Pijelonefritis.
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Povremene:	Vaginitis.
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Veoma česte:	Reakcije vezane za infuziju, bol.
Česte:	Bolovi u grudima, zamor, povišena telesna temperatura, reakcija na mestu primene injekcije, jeza, edem
Povremene:	Poremećaj u zarastanju rana.
Retke:	Granulomatozne lezije.
Ispitivanja:	
Povremene:	Pozitivan nalaz na autoantitela, povećanje telesne mase ¹ .
Retke:	Odstupanje od normalne vrednosti faktora komplementa.

*uključujući govedu tuberkulozu (diseminovana BCG infekcija), videti odeljak 4.4.

¹U 12. mesecu kontrolisanog perioda za klinička ispitivanja kod odraslih za sve indikacije, medijana povećanja telesne mase je bila 3,50 kg za pacijenate koji su lečeni infliksimabom u odnosu na 3,00 kg za pacijenate koji su primali placebo. Medijana povećanja telesne mase za indikacije za inflamatorne bolesti creva bila je 4,14 kg za pacijenate koji su lečeni infliksimabom u odnosu na 3,00 kg za pacijenate koji su primali placebo, a medijana povećanja telesne mase za reumatološke indikacije bila je 3,40 kg za pacijenate koji su lečeni infliksimabom u odnosu na 3,00 kg za pacijenate koji su primali placebo.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Neželjene reakcije vezane za infuziju

Neželjena reakcija vezana za infuziju je definisana u kliničkim studijama kao bilo koji neželjeni događaj koji se javi u toku primene infuzije ili 1 sat posle primene. U kliničkim studijama treće faze, kod 18% pacijenata koji su primali infliksimab, u poređenju sa 5% pacijenata koji su primali placebo, javile su se neželjene reakcije vezane za infuziju. Generalno, kod većeg broja pacijenata koji su primali monoterapiju infliksimabom zabeležene su neželjene reakcije vezane za infuziju u poređenju sa pacijentima koji su primali infliksimab zajedno sa imunomodulatorima. Približno 3% pacijenata je prekinulo terapiju zbog neželjenih reakcija vezanih za infuziju i svi pacijenti su se oporavili sa ili bez medicinskog lečenja. Među pacijentima koji su primali infliksimab, a kod kojih je zabeležena neželjena reakcija vezana za infuziju u indukcionom periodu, u trajanju od 6 nedelja, njih 27% je imalo neželjenu reakciju vezanu za infuziju u toku perioda održavanja, od 7. do 54. nedelje. Među pacijentima koji nisu imali neželjenu reakciju vezanu za infuziju u indukcionom periodu, 9% je imalo neželjenu reakciju vezanu za infuziju u toku perioda održavanja.

U kliničkoj studiji sprovedenoj kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom (ASPIRE), prve 3 infuzije su primenjivane u toku 2 sata. Kod pacijenata koji nisu imali ozbiljne neželjene reakcije na infuziju trajanje primene narednih infuzija moglo se smanjiti na najmanje 40 minuta. U ovoj studiji, 66% pacijenata (686 od 1040) je primilo najmanje jednu infuziju u skraćenom trajanju od 90 minuta ili manje, a 44% pacijenata (454 od 1040) je primilo najmanje jednu infuziju u skraćenom trajanju od 60 minuta ili manje. Među pacijentima koji su lečeni infliksimabom a koji su primili najmanje jednu infuziju u skraćenom trajanju, neželjene reakcije vezane za infuziju su se javile kod njih 15%, dok su se ozbiljne neželjene reakcije vezane za infuziju javile kod 0,4% pacijenata.

U kliničkoj studiji sprovedenoj kod pacijenata sa Kronovom bolešću (SONIC), reakcije vezane za infuziju javile su se kod 16,6% (27/163) pacijenata koji su primali monoterapiju infliksimabom, kod 5% (9/179) pacijenata koji su primali infliksimab u kombinaciji sa AZA, i kod 5,6% (9/161) pacijenata koji su primali AZA kao monoterapiju. Jedna ozbiljna reakcija vezana za infuziju (<1%) javila se kod pacijenta na monoterapiji infliksimabom.

U iskustvu nakon stavljanja leka u promet, slučajevi reakcija sličnih anafilaktičkim, uključujući edem larinksa/farinksa i težak oblik bronhospazma, i konvulzije bili su povezani sa primenom leka Remicade (videti odeljak 4.4).

Takođe su prijavljeni slučajevi prolaznog gubitka vida u toku infuzije ili u intervalu od 2 sata nakon primene leka Remicade. Prijavljeni su slučajevi (neki sa smrtnim ishodom) ishemije/infarkta miokarda i aritmije, od kojih su neki bili vremenski blisko povezani sa infuzijom infliksimaba. Prijavljeni su takođe cerebrovaskularni događaji vremenski usko povezani sa infuzijom infliksimaba.

Reakcije na infuziju nakon ponovne primene leka Remicade

Klinička studija sprovedana kod pacijenata sa umerenom do teškom psorijazom koncipirana je da se proceni efikasnost i bezbednost dugoročne terapije održavanja u odnosu na ponovnu terapiju indukcionim režimom lekom Remicade (maksimalno četiri infuzije na 0, 2, 6 i 14 nedelja) nakon pogoršanja bolesti. Pacijenti nisu primali istovremenu terapiju imunosupresivima. U grupi pacijenata koji su ponovo lečeni, 4% (8/219) pacijenata imalo je ozbiljne reakcije na infuziju u odnosu na < 1% (1/222) kod terapije održavanja. Većina ozbiljnih reakcija na infuziju javila se u toku druge infuzije u 2. nedelji. Interval između poslednje doze održavanja i prve doze ponovne indukcije bio je između 35-231 dana. Simptomi su uključivali ali nisu bili ograničeni na: dispneju, urtikariju, edem lica i hipotenziju. U svim slučajevima, terapija lekom Remicade je prekinuta i/ili je data druga terapija uz potpuni nestanak znakova i simptoma.

Reakcije kasne preosetljivosti

U kliničkim studijama, reakcije kasne preosetljivosti su povremene i javile su se nakon intervala bez primene leka Remicade kraćeg od godinu dana. U ispitivanjima psorijaze reakcije kasne preosetljivosti događale su se u ranoj fazi lečenja. Znaci i simptomi obuhvatali su mialgiju i/ili artralgiu sa povišenom temperaturom i/ili osipom, dok se kod nekih pacijenata javio pruritus, edem lica, šaka ili usana, disfagija, urtikarija, bol u grlu i glavobolja.

Nema dovoljno podataka o incidenci odloženih reakcija preosetljivosti nakon intervala bez primene leka Remicade dužeg od 1 godine, ali ograničeni podaci iz kliničkih studija ukazuju na povećanje rizika od reakcija kasne preosetljivosti što je duži period u kojem se infliksimab ne primenjuje (videti odeljak 4.4).

U jednogodišnjoj kliničkoj studiji u kojoj se ispitivala ponovljena primena infuzije pacijentima sa Kronovom bolešću (ACCENT I studija), incidenca reakcija nalik serumskoj bolesti iznosila je 2,4%.

Imunogenost

Kod pacijenata kod kojih su se razvila antitela na infliksimab postoji veća verovatnoća (približno 2-3 puta) da dobiju reakcije vezane za infuziju. Čini se da istovremena upotreba lekova za imunosupresiju smanjuje učestalost reakcija vezanih za infuziju.

U kliničkim studijama sa pojedinačnim i višestrukim dozama infliksimaba u opsegu od 1 do 20 mg/kg, antitela na infliksimab otkrivena su kod 14% pacijenata koji su primali neku imunosupresivnu terapiju, i kod 24% pacijenata koji nisu primali imunosupresivnu terapiju. Kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom koji su primali preporučenu ponavljaju terapiju metotreksatom, kod 8% pacijenata su se razvila antitela na infliksimab. Kod pacijenata sa psorijatičnim artritisom koji su primali 5 mg/kg sa i bez metotreksata, antitela su se javila kod ukupno 15% pacijenata (antitela su se javila kod 4% pacijenata koji su primali metotreksat i kod 26% pacijenata koji nisu primali metotreksat na početku). Kod pacijenata sa Kronovom bolešću koji su primali terapiju održavanja, antitela na infliksimab su se javila kod ukupno 3,3% pacijenata koji su primali imunosupresive i kod 13,3% pacijenata koji nisu primali imunosupresive. Učestalost pojave antitela je bila 2-3 puta veća kod pacijenata koji su primali terapiju u epizodama. Zbog metodoloških ograničenja, negativan rezultat ispitivanja nije isključivao prisustvo antitela na infliksimab. Kod pojedinih pacijenata kod kojih se razvio veliki titar antitela na infliksimab postojali su dokazi o smanjenoj efikasnosti leka. Kod pacijenata sa psorijazom koji su

primali infliksimab kao terapiju održavanja bez istovremene primene imunomodulatora, kod približno 28% njih su se razvila antitela na infliksimab (videti odeljak 4.4: "Reakcije na infuziju i preosetljivost").

Infekcije

Tuberkuloza, bakterijske infekcije, uključujući sepsu i pneumoniju, invazivne gljivične, virusne, i druge oportunističke infekcije primećene su kod pacijenata koji su primali lek Remicade. Neke od tih infekcija su rezultirale smrtnim ishodom; najčešće prijavljene oportunističke infekcije sa stopom smrtnosti > 5% uključuju pneumocistozu, kandidijazu, listeriozu i aspergilozu (videti odeljak 4.4).

U kliničkim studijama, 36% pacijenata koji su primali infliksimab bili su lečeni zbog infekcija u poređenju sa 25% pacijenata koji su primali placebo.

U kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa, incidenca ozbiljnih infekcija, uključujući pneumoniju, bila je veća kod pacijenata lečenih infliksimabom i metotreksatom u poređenju sa pacijentima koji su primali samo metotreksat, naročito u dozama od 6 mg/kg ili većim (videti odeljak 4.4).

Nakon stavljanja leka u promet infekcije su bile najčešće spontano prijavljene ozbiljne neželjene reakcije. U pojedinim slučajevima su imale smrtni ishod. Gotovo 50% prijavljenih smrtnih slučajeva bilo je povezano sa infekcijom. Prijavljeni su slučajevi tuberkuloze, ponekad sa smrtnim ishodom, uključujući milijarnu i ekstra-pulmonalnu tuberkulozu (videti odeljak 4.4).

Maligniteti i limfoproliferativni poremećaji

U kliničkim studijama sa infliksimabom u kojima je lečeno 5780 pacijenata, što predstavlja 5494 pacijent-godina, otkriveno je 5 slučajeva limfoma i 26 slučajeva nelimfomskih maligniteta, u poređenju sa 0 limfoma i 1 slučajem nelimfomskih maligniteta kod 1600 pacijenata koji su primali placebo, što predstavlja 941 pacijent-godinu.

U dugoročnom praćenju bezbednosne kliničke studije infliksimaba u trajanju do 5 godina, što predstavlja 6234 pacijent-godina (3210 pacijenata), prijavljeno je 5 slučajeva limfoma i 38 slučajeva maligniteta, isključujući limfome.

Slučajevi maligniteta, uključujući limfome, takođe su bili prijavljivani u nakon stavljanja leka u promet (videti odeljak 4.4).

U eksplorativnom kliničkom ispitivanju sprovedenom kod pacijenata sa umerenim do teškim COPD koji su bili aktivni ili bivši pušači, 157 odraslih pacijenata je primalo lek Remicade u dozama sličnim onim koje su primenjivane pacijentima sa reumatoidnim artritisom i pacijenata sa Kronovom bolešću. Kod devet od tih pacijenata se razvio malignitet, uključujući i limfom u jednom slučaju. Medijana trajanja praćenja iznosila je 0,8 godina (učestalost 5,7% [95% CI 2,65%-10,6%]). U kontrolnoj grupi od 77 pacijenata zabeležen je jedan slučaj maligniteta (medijana trajanja praćenja bila je 0,8 godina; učestalost 1,3% [95% CI 0,03%-7,0%]). Većina maligniteta razvila se na plućima ili glavi i vratu.

Populaciona retrospektivna kohortna studija pokazala je povećanu incidencu raka grlića materice kod žena obolelih od reumatoidnog artritisa koje su lečene infliksimabom, u poređenju sa pacijentkinjama koje nisu primale biološke lekove ili opštom populacijom, uključujući i one starije od 60 godina (videti odeljak 4.4).

Dodatno, slučajevi hepatospleničnog T-celularnog limfoma prijavljeni su nakon stavljanja leka u promet kod pacijenata koji su primali lek Remicade, od kojih je najveći deo slučajeva bio kod pacijenata sa Kronovom bolešću i ulceroznim kolitisom, a većina su bili adolescenti ili mlađi odrasli muškarci (videti odeljak 4.4).

Srčana insuficijencija

U fazi II kliničke studije, koja je bila usmerena ka proceni leka Remicade u terapiji kongestivne srčane insuficijencije (engl. *congestive heart failure*, CHF), uočen je veći stepen smrtnosti zbog pogoršanja srčane insuficijencije primećen kod pacijenata koji su primali lek Remicade, naročito onih koji su primali veće doze od 10 mg/kg (tj. dva puta veću od maksimalno odobrene doze). U ovoj studiji, 150 pacijenata sa kongestivnom srčanom insuficijencijom NYHA Klasa III-IV (leva ventrikularna e젝ciona frakcija $\leq 35\%$) primilo 3 infuzije leka Remicade u dozi od 5 mg/kg, odnosno 10 mg/kg ili placebo tokom 6 nedelja. Posle 38 nedelja umrlo je 9 od 101 pacijenata lečenih lekom Remicade (dvoje koji su primali dozu od 5 mg/kg i sedmoro koji su primali dozu od 10 mg/kg), dok je među 49 pacijenata koji su primali placebo zabeležen samo jedan smrtni slučaj.

Posle stavljanja leka u promet prijavljeni su slučajevi pogoršanja srčane insuficijencije sa ili bez utvrđenih precipitirajućih faktora, kod pacijenata lečenih lekom Remicade. Takođe, posle stavljanja leka u promet prijavljena je novonastala srčana insuficijencija, uključujući srčanu insuficijenciju kod pacijenata kod kojih prethodno nije utvrđeno kardiovaskularno oboljenje. Neki od tih pacijenata su bili mlađi od 50 godina.

Hepatobilijarni događaji

U kliničkim studijama, primećeno je blago ili umereno povećanje ALT i AST kod pacijenata koji su primali lek Remicade bez progresije u teško oštećenje jetre. Primećene su povećane vrednosti ALT ≥ 5 iznad gornje granice normalne vrednosti (engl. *Upper Limit of Normal*, ULN) (videti Tabelu 2). Primećene su povećane vrednosti aminotransferaza (češće ALT nego AST) u većem procentu kod pacijenata koji su primali lek Remicade nego u kontrolnim grupama, kako pri primeni leka Remicade kao monoterapije, tako i pri primeni u kombinaciji sa drugim imunosupresivima. Poremećaji vrednosti aminotransferaza većinom su bili prolaznog karaktera; međutim, kod manjeg broja pacijenata povećane vrednosti tih enzima trajale su u dužem periodu. Generalno, pacijenti kod kojih je došlo do povećanja vrednosti ALT-a i AST-a bili su asimptomatični, a odstupanja bi se smanjila ili vratila na normalne vrednosti bilo u slučaju nastavka ili prekida terapije lekom Remicade ili u slučaju modifikacije istovremeno primenjenih lekova. Posle stavljanja leka u promet, kod pacijenata koji su primali lek Remicade prijavljeni su slučajevi žutice i hepatitisa, koji je u nekim slučajevima imao karakteristike autoimunog hepatitisa (videti odeljak 4.4).

Tabela 2

Udeo pacijenata sa povećanom ALT aktivnošću u kliničkim studijama

Indikacija	Broj pacijenata ³		Medijana trajanja praćenja (nedelje) ⁴		$\geq 3 \times \text{ULN}$		$\geq 5 \times \text{ULN}$	
	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab
Reumatoidni artritis ¹	375	1087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Kronova bolest ²	324	1034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Kronova bolest kod pedijatrijskih pacijenata	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 kod pedijatrijskih pacijenata	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7%	N/A	1,7%
Ankilozirajući 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%

¹ Placebo pacijenti su primali metotreksat, a infliksimab pacijenti su primali i infliksimab i metotreksat.

² Placebo pacijenti u 2 studije faze III za Kronovu bolest, ACCENT I i ACCENT II, primili su inicijalnu dozu od 5 mg/kg infliksimaba na početku studije, a zatim placebo u fazi održavanja. Pacijenti koji su randomizovani u grupu koja je u fazi održavanja primala placebo a kasnije su prešli na infliksimab uključeni su u infliksimab grupu u ALT analizi. U fazi IIIb studije za Kronovu bolest, SONIC, placebo pacijenti primali su AZA 2,5 mg/kg/dan kao aktivnu kontrolu pored placebo infliksimab infuzija.

³ Broj pacijenata testiranih na ALT.

⁴ Medijana trajanja praćenja je zasnovana na pacijentima koji su primali terapiju.

Antinuklearna antitela (ANA) / Anti-dvolančana DNK (engl. *double-stranded DNA*, dsDNK) antitela
Približno polovina pacijenata koji su primali infliksimab u kliničkim studijama i koji su na početku studije bili negativni na ANA postali su pozitivni na ANA tokom studije, u poređenju sa oko jednom petinom pacijenata koji su primali placebo. Pojava anti-dsDNK antitela utvrđena je kod oko 17% pacijenata koji su primali infliksimab, u poređenju sa 0% pacijenata koji su primali placebo. Na poslednjoj evaluaciji, 57% pacijenata koji su primali infliksimab ostalo je pozitivno na anti-dsDNK. Međutim, incidenca prijavljivanja lupusa i sindroma nalik na lupus i dalje je povremena (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijska populacija

Pacijenti sa juvenilnim reumatoidnim artritismom

Lek Remicade je proučavan u kliničkoj studiji kod 120 pacijenata (uzrast: 4-17 godina) sa aktivnim juvenilnim reumatoidnim artritismom koji nisu reagovali na terapiju metotreksatom. Pacijenti su kao uvodnu terapiju primili 3 doze infliksimaba u dozi od 3 mg/kg (u 0., 2. i 6. nedelji) ili 6 mg/kg (u 14., 16. i 20. nedelji), a posle toga terapiju održavanja svakih 8 nedelja, u kombinaciji sa metotreksatom.

Reakcije na infuziju

Reakcije na infuziju javile su se kod 35% pacijenata sa juvenilnim reumatoidnim artritismom koji su primali 3 mg/kg u poređenju sa 17,5% pacijenata koji su primali 6 mg/kg. U grupi koja je primala 3 mg/kg leka Remicade, 4 od 60 pacijenata imalo je ozbiljnu reakciju na infuziju dok je kod 3 pacijenta prijavljena moguća anafilaktička reakcija (od kojih su 2 imala ozbiljne reakcije na infuziju). U grupi koja je primala 6 mg/kg, 2 od 57 pacijenata imalo je ozbiljnu reakciju na infuziju, od kojih je jedan pacijent imao moguću anafilaktičku reakciju (videti odeljak 4.4).

Imunogenost

Antitela na infliksimab razvila su se kod 38% pacijenata koji su primali 3 mg/kg u poređenju sa 12% pacijenata koji su primali 6 mg/kg. Titri antitela bili su znatno veći u grupi koja je primala dozu od 3 mg/kg u poređenju sa grupom koja je primala dozu od 6 mg/kg.

Infekcije

Infekcije su se javile kod 68% (41/60) dece koja su primala 3 mg/kg u toku 52 nedelje, kod 65% (37/57) dece koja su primala 6 mg/kg infliksimaba u toku 38 nedelja i 47% (28/60) dece koja su primala placebo u toku 14 nedelja (videti odeljak 4.4).

Pedijatrijski pacijenti sa Kronovom bolešću

Sledeće neželjene reakcije prijavljene su češće kod pedijatrijskih pacijenata sa Kronovom bolešću uključenih u REACH studiju (videti odeljak 5.1) nego kod odraslih pacijenata sa Kronovom bolešću: anemija (10,7%), krv u stolici (9,7%), leukopenija (8,7%), naleti crvenila sa osećajem vrućine (8,7%), virusne infekcije (7,8%), neutropenija (6,8%), bakterijske infekcije (5,8%) i alergijske reakcije

respiratornog trakta (5,8%). Osim toga, prijavljeni su i prelomi kostiju (6,8%), ali nije utvrđena uzročna povezanost. Ostale posebne napomene navedene su u tekstu koji sledi.

Reakcije vezane za infuziju

U kliničkom ispitivanju REACH, ukupno je 17,5% randomizovanih pacijenata imalo jednu ili više reakcija na infuziju. Nije bilo ozbiljnih reakcija na infuziju, a 2 ispitanika u kliničkom istraživanju REACH imala su anafilaktičke reakcije koje nisu bile ozbiljne.

Imunogenost

Antitela na infliksimab su utvrđena kod 3 (2,9%) pedijatrijska pacijenta.

Infekcije

U REACH studiji, infekcije su prijavljene kod 56,3% randomizovanih ispitanika koji su primali infliksimab. Infekcije su češće prijavljivane kod ispitanika koji su primali infuzije na svakih 8 nedelja (73,6%) za razliku od grupe koja je primala infuzije na svakih 12 nedelja (38,0%), pri čemu su ozbiljne infekcije prijavljene kod 3 ispitanika koji su primali infuziju na svakih 8 nedelja i 4 ispitanika koji su primali infuziju na svakih 12 nedelja u grupi koja je primala terapiju održavanja. Najčešće prijavljene infekcije bile su infekcije gornjeg respiratornog trakta i faringitis, a najčešće prijavljena ozbiljna infekcija bila je apsces. Prijavljena su tri slučaja pneumonije (1 ozbiljan) i 2 slučaja herpes zoster (oba nisu ozbiljna).

Pedijatrijski pacijenti sa ulceroznim kolitisom

Sveukupno, neželjene reakcije prijavljene kod pedijatrijskih pacijenata sa ulceroznim kolitisom u C0168T72 studiji i kod odraslih pacijenata sa ulceroznim kolitisom u ACT1 i ACT2 studijama su uglavnom bile konzistentne. U C0168T72 studiji, najčešće neželjene reakcije bile su infekcije gornjeg respiratornog trakta, faringitis, abdominalni bol, povišena telesna temperatura i glavobolja. Najčešći neželjeni događaj je bio pogoršanje ulceroznog kolitisa, čija je incidenca bila veća kod pacijenata koji su primali infuzije na svakih 12 nedelja, u poređenju sa pacijentima koji su primali infuzije na svakih 8 nedelja.

Reakcije vezane za infuziju

Sveukupno, 8 (13,3%) od 60 pacijenata na terapiji su imali jednu ili više neželjenih reakcija na infuziju, sa 4 (18,2%) od 22 pacijenta koji su primali terapiju održavanja na svakih 8 nedelja, i 3 (13,0%) od 23 pacijenta koji su primali terapiju održavanja na svakih 12 nedelja. Nisu prijavljene ozbiljne neželjene reakcije na infuziju. Sve neželjene reakcije na infuziju su bile blage do umerenog intenziteta.

Imunogenost

Antitela na infliksimab su do kraja 54. nedelje otkrivena kod 4 (7,7%) pacijenta.

Infekcije

Infekcije su prijavljene kod 31 (51,7%) od 60 pacijenata na terapiji u C0168T72 studiji, i 22 (36,7%) pacijenta su zahtevali oralnu ili parenteralnu antibiotsku terapiju. Udeo pacijenata sa infekcijama u C0168T72 studiji bio je sličan udelu pedijatrijskih pacijenata sa Kronovom bolešću, koji su imali infekcije, u REACH studiji, ali veći nego udo odraslih pacijenata sa ulceroznim kolitisom, koji su imali infekcije u ACT1 i ACT2 studijama. Ukupna incidenca infekcija u C0168T72 studiji bila je 13/22 (59%), odnosno 14/23 (60,9%) u grupama koje su primale terapiju održavanja na svakih 8, odnosno 12 nedelja.

Infekcija gornjeg respiratornog trakta (7/60 [12%]) i faringitis (5/60 [8%]) su bile najčešće prijavljivane infekcije respiratornog sistema. Ozbiljne infekcije su bile prijavljene kod 12% (7/60) pacijenata na terapiji.

U ovoj studiji je bilo više pacijenata u grupi uzrasta od 12 do 17 godina nego u grupi uzrasta od 6 do 11 godina (45/60 [75,0%]) prema 15/60 [25,0%]). Iako je broj pacijenata u svakoj podgrupi bio suviše mali da bi se doneo konačan zaključak u vezi uticaja uzrasta na bezbednosne događaje, udeo pacijenata

sa ozbiljnim neželjenim događajima i prekidom terapije usled neželjenih događaja je bio veći u grupi mlađeg, nego u grupi starijeg uzrasta. Iako je udeo pacijenata sa infekcijama bio takođe veći u grupi mlađeg uzrasta, udeo pacijenata sa ozbiljnim infekcijama je bio sličan u obe grupe. Ukupni udeo neželjenih događaja i reakcija na infuziju je bio sličan između grupa pacijenata uzrasta od 6 do 11 godina i uzrasta od 12 do 17 godina.

Postmarketinško iskustvo

Ozbiljne neželjene reakcije infliksimaba kod pedijatrijskih pacijenata spontano prijavljene nakon stavljanja leka u promet uključivale su maligne bolesti, među kojima i hepatosplenični limfom T-ćelija, prolazne poremećaje vrednosti enzima jetre, sindrome slične lupusu i pozitivan nalaz auto-antitela (videti odeljke 4.4 i 4.8).

Dodatne informacije o posebnim populacijama

Stariji pacijenti

U kliničkim studijama za reumatoidni artritis, učestalost ozbiljnih infekcija u grupi pacijenata koja je primala infliksimab u kombinaciji sa metotreksatom bila je veća kod pacijenata od 65 ili više godina (11,3%) nego kod pacijenata mlađih od 65 godina (4,6%). Kod pacijenata koji su primali samo metotreksat, učestalost ozbiljnih infekcija iznosila je 5,2% kod pacijenata od 65 ili više godina u poređenju sa 2,7% kod pacijenata mlađih od 65 godina (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nije bilo prijavljenih slučajeva predoziranja. Primena jednokratnih doza do 20 mg/kg nije izazvala toksične efekte.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivi, inhibitori faktora nekroze tumora alfa (TNF-alfa)

ATC šifra: L04AB02

Mehanizam delovanja

Infliksimab je himerno humano-mišje monoklonsko antitelo koje se sa velikim afinitetom vezuje kako za solubilne tako i za transmembranske oblike TNF-alfa ali ne za limfotoksin-alfa (TNF-beta).

Farmakodinamski efekti

Infliksimum inhibira funkcionalnu aktivnost TNF-alfa u velikom broju *in vitro* biotestova. Infliksimum je sprečio oboljenje kod transgenih miševa kod kojih se razvio poliartritis kao posledica konstitutivne ekspresije humanog TNF-alfa, a kada je primenjen nakon početka bolesti, omogućio je zarastanje erodiranih zglobova. *In vivo*, infliksimum brzo stvara stabilne komplekse sa humanim TNF-alfa, što je proces koji se odvija paralelno sa gubitkom bioaktivnosti TNF-alfa.

Povišene koncentracije TNF-alfa otkrivene su u zglobovima pacijenata sa reumatoidnim artritismom i u korelaciji su sa povećanom aktivnošću bolesti. Kod reumatoidnog artritisa, lečenje infliksimumom smanjilo je infiltraciju inflamatornih ćelija u inflamirane oblasti zgloba kao i ekspresiju molekula koji posreduju u ćelijskoj adheziji, hemoatrakciji i degradaciji tkiva. Nakon lečenja infliksimumom, pacijenti su imali smanjene vrednosti serumskog interleukina 6 (IL-6) i C-reaktivnog proteina (CRP) u odnosu na vrednosti na početku lečenja, dok je kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom i smanjenim vrednostima hemoglobina na početku lečenja došlo do povećanih vrednosti hemoglobina. U odnosu na ćelije nelečenih pacijenata nije uočeno značajno smanjenje broja ili proliferativnog odgovora limfocita u perifernoj krvi pacijenata koji su primali infliksimum prilikom *in vitro* mitogene stimulacije. Kod pacijenata sa psorijazom, lečenje infliksimumom dovelo je do smanjenja inflamacije epiderma i normalizacije diferencijacije keratinocita u psorijatičnim plakovima. Kod psorijatičnog artritisa, kratkoročno lečenje lekom Remicade smanjilo je broj T-ćelija i krvnih sudova u sinovijalnoj membrani i koži zahvaćenoj psorijazom.

Histološkom analizom uzoraka kolona uzetih biopsijom, koje su urađene pre terapije, i 4 nedelje nakon primene infliksimuma, utvrđeno je značajno smanjenje merljivog TNF-alfa. Takođe, primena infliksimuma kod pacijenata sa Kronovom bolešću je povezana sa značajnim smanjenjem uobičajeno povećanih vrednosti inflamatornog markera u serumu, CRP-a. Kod pacijenata koji su primali infliksimum, ukupan broj perifernih belih krvnih zrnaca je minimalno bio izložen uticaju, iako su primećene promene kod limfocita, monocita i neutrofila koje su dovele do pomeranja ka normalnim vrednostima. Mononuklearne ćelije periferne krvi (engl. *Peripheral blood mononuclear cells*, PBMC) kod pacijenata koji su primali infliksimum pokazale su nesmanjen proliferativni odgovor na stimulaciju, u poređenju sa pacijentima koji nisu primali lek. Posle lečenja infliksimumom nisu primećene značajne promene u proizvodnji citokina od strane PBMC. Analiza mononuklearnih ćelija u lamini propriji dobijenih biopsijom intestinalne mukoze, pokazala je da je lečenje infliksimumom dovelo do smanjenja broja ćelija sposobnih da ekspimiraju TNF-alfa i interferon-gama. Dodatne histološke analize pružile su dokaze da lečenje infliksimumom smanjuje infiltraciju inflamatornih ćelija u zahvaćene oblasti creva, kao i prisustvo markera inflamacije na tim mestima. Endoskopske analize intestinalne mukoze pružile su dokaze o zaceljenju mukoze kod pacijenata koji su primali infliksimum.

Klinička efikasnost i bezbednost

Reumatoidni artritis kod odraslih

Efikasnost infliksimuma procenjena je u dve multicentrične, randomizovane, dvostruko slepe pivotalne kliničke studije: ATTRACT i ASPIRE. U obe studije istovremena primena ustaljenih doza folne kiseline, oralnih kortikosteroida (≤ 10 mg/dan) i/ili nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIDs) bila je dozvoljena.

Primarni parametri praćenja bili su smanjenje znakova i simptoma prema kriterijumima Američkog reumatološkog društva (engl. *American College of Rheumatology*, ACR) (ACR20 za ATTRACT, granična vrednost ACR-N za ASPIRE), prevencija strukturnog oštećenja zglobova i poboljšanje funkcionalne sposobnosti. Smanjenje znakova i simptoma bilo je definisano kao poboljšanje od najmanje 20% (ACR20) kako kod osetljivih tako i otečenih zglobova, kao i poboljšanje u 3 od sledećih 5 kriterijuma: (1) opšta procena istraživača, (2) opšta procena pacijenta, (3) funkcionalna mera/mera invaliditeta, (4) vizuelna analogna skala bola i (5) brzina sedimentacije eritrocita ili C-reaktivnog proteina. Za ACR-N su korišćeni isti kriterijumi kao i za ACR20, a rezultat je dobijen preračunavanjem najmanjeg procenta poboljšanja broja otečenih zglobova, broja osetljivih zglobova, i medijana vrednosti preostalih 5 komponenti ACR odgovora. Strukturno oštećenje zgloba (erozije i sužavanje prostora u

zglobovima) u rukama i stopalima mereno je promenom, u odnosu na početnu vrednost prema „*van der Heijde-modified Sharp*“ skali (0-440). Upitnik o zdravstvenoj proceni (engl. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ; skala 0-3) primenjen je za merenje prosečne promene u fizičkoj funkciji pacijenata tokom vremena u odnosu na funkciju na početku ispitivanja.

U placebo-kontrolisanoj studiji ATTRACT vršena je procena odgovora na lečenje posle 30., 54. i 102. nedelje kod 428 pacijenata koji boluju od aktivnog reumatoidnog artritisa uprkos lečenju metotreksatom. Oko 50% pacijenata bili su u funkcionalnoj Klasi III. Pacijenti su primali placebo, 3 mg/kg ili 10 mg/kg infliksimaba u nultoj, 2. i 6. nedelji ispitivanja, a zatim u svakih 4 ili 8 nedelja. Svi pacijenti su primali fiksne doze metotreksata (u proseku 15 mg/nedeljno) u toku 6 meseci pre uključivanja u studiju i morali su da nastave sa uzimanjem istih doza u toku cele studije. Rezultati posle 54 nedelje (ACR20, ukupan rezultat na *van der Heijde-modified Sharp* skali i HAQ) prikazani su u Tabeli 3. Veći stepen kliničkog odgovora (ACR50 i ACR70) primećen je kod svih infliksimab grupa u 30. i 54. nedelji u poređenju sa grupom koja je samo primala metotreksat.

Smanjenje brzine progresije strukturnog oštećenja zgloba (erozije i sužavanje zglobnog prostora) zapaženo je u svim infliksimab grupama u nedelji 54 (Tabela 3).

Efekti zapaženi u 54. nedelji održavani su se tokom 102 nedelje. Budući da je veći broj pacijenata prekinuo lečenje, nije moguće utvrditi u kojoj meri se razlikuje efekat između grupa koje su primale infliksimab i grupe koja je primala samo metotreksat.

Tabela 3**Dejstvo na ACR20, Strukturalno oštećenje zgloba i fizička funkcija u 54. nedelji, ATTRACT**

	Kontrola ^a	infliksimab ^b				Svi infliksimab ^b
		3 mg/kg na 8 ned	3 mg/kg na 4 ned	10 mg/kg na 8 ned	10 mg/kg na 4 ned	
Pacijenti sa ACR20 reakcijom/ Procenjeni pacijenti (%)	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Ukupni rezultat ^d (<i>van der Heijde-modified Sharp</i> skala)						
Promena od početne vrednosti (Srednja vrednost ± SD ^e)	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Medijana (inter-kvartilni opseg)	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)
Pacijenti bez pogoršanja/ procenjeni pacijenti (%) ^c	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
HAQ promena od početne vrednosti s vremenom ^e (procenjeni pacijenti)	87	86	85	87	81	339
Srednja vrednost ± SD ^e	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 grupa = Svi pacijenti su imali aktivni RA uprkos lečenju stabilnim dozama metotreksata u periodu od 6 meseci pre početka studije i morali su da ostanu na stabilnim dozama u toku studije. Dozvoljena je bila istovremena upotreba doza oralnih kortikosterioda (≤ 10 mg/dan) i/ili nesteroidnih antiinflamatornih lekova, a davali su se i suplementi folata.

^b sve doze infliksimaba davale su se u kombinaciji sa metotreksatom i folatom, a u nekim slučajevima i sa kortikosteriodima i/ili nesteroidnim antiinflamatornim lekovima.

^c p < 0,001, za svaku grupu koja je primala infliksimab u odnosu na kontrolnu grupu

^d veće vrednosti ukazuju na veće oštećenje zgloba.

^e HAQ = Upitnik o zdravstvenoj proceni (engl. *Health Assessment Questionnaire*); veće vrednosti ukazuju na manji invaliditet.

U okviru ASPIRE studije izvršena je evaluacija odgovora na terapiju posle 54. nedelje kod 1004 pacijenata sa aktivnim reumatoidnim artritisom (medijana otečenih zglobova 19, a osetljivih zglobova 31) u ranoj fazi (trajanje bolesti ≤ 3 godine, medijana 0,6 godina) koji nisu prethodno lečeni metotreksatom. Svi pacijenti su primili metotreksat (doza optimizovana na 20 mg nedeljno do 8. nedelje), i ili placebo, ili 3 mg/kg, odnosno 6 mg/kg infliksimaba u nultoj, 2. i 6. nedelji studije, a zatim svakih 8 nedelja. Rezultati posle 54. nedelje prikazani su u Tabeli 4.

Nakon 54 nedelja terapije, u obe grupe pacijenata koji su primali infliksimab + metotreksat došlo je do statistički značajnog poboljšanja znakova i simptoma u poređenju sa pacijentima koji su primali samo metotreksat, mereno udelom pacijenata koji su postigli ACR20, 50 i 70 odgovore.

U ASPIRE studiji, više od 90% pacijenata imalo je najmanje dva rendgenska snimka koji su mogli da se procene. Smanjenje stepena progresije strukturalnog oštećenja primećeno je u 30. i 54. nedelji u grupama pacijenata koji su primali infliksimab + metotreksat, u poređenju sa pacijentima koji su primali samo metotreksat.

Tabela 4**Dejstvo na ACRn, Strukturalno oštećenje zgloba i fizička funkcija u 54. nedelji, ASPIRE**

	Placebo + MTX	Infliksimumab + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Kombinovano
Broj randomizovanih ispitanika	282	359	363	722
Udeo poboljšanja ACR				
Srednja vrednost \pm SD ^a	24,8 \pm 59,7	37,3 \pm 52,8	42,0 \pm 47,3	39,6 \pm 50,1
Promena od početnog stanja u ukupnom rezultatu <i>van der Heijde-modified Sharp</i> skale ^b				
Srednja vrednost \pm SD ^a	3,70 \pm 9,61	0,42 \pm 5,82	0,51 \pm 5,55	0,46 \pm 5,68
Medijana	0,43	0,00	0,00	0,00
Prosek poboljšanja HAQ u odnosu na početno stanje, analizirano tokom perioda od 30. do 54. nedelje				
Srednja vrednost \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 grupu koja je primala infliksimumab u odnosu na kontrolnu grupu.

^b veće vrednosti ukazuju na veće oštećenje zgloba.

^c HAQ = Upitnik o zdravstvenoj proceni (engl. *Health Assessment Questionnaire*); veće vrednosti ukazuju na manji invaliditet.

^d $p = 0,030$ za grupu koja je primala dozu od 3 mg/kg i $p < 0,001$ za grupu koja je primala dozu od 6 mg/kg u odnosu na placebo + MTX.

Podaci koji podržavaju titraciju doze kod reumatoidnog artritisa dobijeni su iz ATTRACT, ASPIRE i START studija. START studija je bila randomizovana, multicentrična, dvostruko slepa, studija sa tri terapijske grupe paralelnog dizajna koja je isptivala bezbednost. U jednoj terapijskoj grupi studije (grupa 2, $n=329$), pacijentima sa neadekvatnim odgovorom na lečenje bilo je dozvoljeno postupno povećati dozu sa 3 mg/kg na najviše 9 mg/kg sa povećanjima od 1,5 mg/kg. Kod većine (67%) ovih pacijenata nije bila potrebna titracija doze. Među pacijentima kod kojih je bila potrebna titracija doze, kod njih 80% je postignut klinički odgovor, pri čemu je u većini slučajeva (64%) bilo potrebno samo jednom prilagodavati doze za 1,5 mg/kg.

Kronova bolest kod odraslih

Indukciona terapija kod umerenog do teškog oblika aktivne Kronove bolesti

Efikasnost terapije pojedinačnom dozom infliksimumaba procenjena je kod 108 pacijenata sa aktivnom Kronovom bolešću (Indeks aktivnosti Kronove bolesti, engl. *Crohn's Disease Activity Index*, (CDAI) ≥ 220 i ≤ 400) u randomizovanom, dvostruko slepom, placebo kontrolisanom ispitivanju odgovora na primenjenu dozu. Od tih 108 pacijenata, 27 je primalo preporučenu dozu infliksimumaba od 5 mg/kg. Svi pacijenti su imali neadekvatan odgovor na prethodnu konvencionalnu terapiju. Bila je dozvoljena istovremena primena konvencionalne terapije u ustaljenoj dozi, koju je nastavilo da prima 92% pacijenata.

Primarni parametar praćenja bio je udeo pacijenata koji su ostvarili klinički odgovor, definisan kao smanjenje CDAI za ≥ 70 bodova od početnog stanja na osnovu procene nakon 4 nedelje bez povećanja potrebe za primenom lekova koji se daju za Kronovu bolest ili hirurškog lečenja Kronove bolesti. Pacijenti koji su odgovorili na lečenje posle 4 nedelje praćeni su do 12. nedelje. Sekundarni parametri praćenja uključili su udeo pacijenata u kliničkoj remisiji posle 4 nedelje lečenja (CDAI < 150) i održivosti kliničkog odgovora tokom vremena.

Četvrte nedelje posle primene jedne doze, 22/27 (81%) pacijenata koji su primali infliksimumab u dozi od 5 mg/kg ostvarili su klinički odgovor, u odnosu na 4/25 (16%) pacijenata koji su primali placebo ($p < 0,001$). Takođe u 4. nedelji, 13/27 (48%) pacijenata koji su primali infliksimumab ostvarili su kliničku

remisiju bolesti (CDAI < 150), u odnosu na 1/25 (4%) pacijenata koji su primali placebo. Odgovor na lečenje je zabeležen u periodu od 2 nedelje, a najjači je bio u 4. nedelji. Na poslednjem pregledu posle 12 nedelja, 13/27 (48%) pacijenata koji su primali infliksimab i dalje je pokazivalo klinički odgovor na lečenje.

Terapija održavanja kod umerenog do teškog oblika aktivne Kronove bolesti kod odraslih pacijenata
Efikasnost ponovljenih infuzija infliksimaba ispitivana je u jednogodišnjoj kliničkoj studiji (ACCENT I).

Ukupno 573 pacijenata sa umerenom do teškom aktivnom Kronovom bolešću (CDAI $\geq 220 \leq 400$) primilo je jednu infuziju infliksimaba od 5 mg/kg u nultoj nedelji. Od 580 uključenih pacijenata 178 (30,7%) je imalo težak oblik bolesti (CDAI rezultat > 300 uz istovremenu primenu kortikosteroida i/ili imunosupresiva), što je odgovaralo populaciji koja je definisana u indikaciji (videti odeljak 4.1). U 2. nedelji, procenjen je klinički odgovor kod svih pacijenata koji su potom randomizovani u jednu od 3 terapijske grupe: grupu koja je kao terapiju održavanja primala placebo, grupu koja je kao terapiju održavanja primala infuziju u dozi od 5 mg/kg i grupu koja je kao terapiju održavanja primala infuziju u dozi od 10 mg/kg. Pacijenti u sve 3 grupe primali su ponovne infuzije u 2. i 6. nedelji, a zatim svakih 8 nedelja posle toga.

Od 573 randomizovana pacijenta, 335 (58%) je ostvarilo klinički odgovor do 2. nedelje. Ti pacijenti su klasifikovani kao pacijenti sa odgovorom u nedelji 2 i uključeni su u primarnu analizu (videti Tabelu 5). Među pacijentima koji su klasifikovani kao pacijenti koji nisu reagovali na terapiju u 2. nedelji, 32% (26/81) u grupi koja je primala placebo terapiju održavanja i 42% (68/163) u infliksimab grupi ostvarilo je klinički odgovor do 6. nedelje. Nakon toga, nije bilo razlike između grupa u broju onih pacijenata kod kojih se pojavio zakasneli odgovor.

Ko-primarni parametri praćenja bili su udeo pacijenata u kliničkoj remisiji (CDAI < 150) u 30. nedelji i vreme do gubitka odgovora do 54. nedelje. Postepeno smanjenje doze kortikosteroida bilo je dopušteno posle 6. nedelje.

Tabela 5

Dejstvo na terapijski odgovor i stopu remisije, podaci iz ACCENT I studije (pacijenti koji su ostvarili reakciju u 2. nedelji)

	ACCENT I (pacijenti koji su ostvarili reakciju u 2. nedelji) % pacijenata		
	Terapija održavanja placebo (n=110)	Terapija održavanja infliksimabom u dozi 5 mg/kg (n=113) (p vrednost)	Terapija održavanja infliksimabom u dozi 10 mg/kg (n=112) (p vrednost)
Medijana vremena do gubitka odgovora u periodu do 54. nedelje	19 nedelja	38 nedelja (0,002)	>54 nedelje (<0,001)
30. nedelja			
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. nedelja			

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)
Neprekidna 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 u 30. i u 54. nedelji, bez primanja kortikosteroida 3 meseca pre 54. nedelje kod pacijenata koji su primali kortikosteroide na početku studije.

Počevši od 14. nedelje, pacijentima kod kojih je postignut terapijski odgovor, ali kod kojih se kliničko poboljšanje kasnije izgubilo, dozvoljeno je da pređu na dozu infliksimaba koja je bila za 5 mg/kg veća od doze koju su primali posle randomizacije. Osamdeset devet procenata (50/56) pacijenata kod kojih se klinički odgovor na terapiju održavanja infliksimabom u dozi od 5 mg/kg izgubio posle 14. nedelje, odgovorilo je na lečenje infliksimabom u dozi od 10 mg/kg.

U odnosu na grupu koja je primala placebo kao terapiju održavanja, u grupama koje su primale infliksimab kao terapiju održavanja, u 30. i 54. nedelji ispitivanja je zabeleženo poboljšanje u kvalitetu života, smanjenje hospitalizacija zbog bolesti, kao i smanjena primena kortikosteroida.

Infliksimab sa ili bez AZA procenjen je u randomizovanoj, dvostruko slepoj studiji sa aktivnim komparatorom (SONIC) kod 508 odraslih pacijenata sa umerenom do teškom Kronovom bolešću (CDAI $\geq 220 \leq 450$) koji pre početka studije nisu primali biološku terapiju niti imunosupresive i kod kojih je ova bolest u proseku trajala 2,3 godine. Na početku studije, 27,4% pacijenata su primali sistemske kortikosteroide, 14,2% pacijenata su primali budesonid, a 54,3% pacijenata su primali 5-ASA jedinjenja. Pacijenti su bili randomizovani u grupu koja je primala AZA monoterapiju, grupu koja je primala infliksimab monoterapiju, ili u grupu koja je primala kombinovanu terapiju infliksimab + AZA. Infliksimab je primenjen u dozi od 5 mg/kg u 0., 2. i 6. nedelji, a zatim svakih 8 nedelja. AZA se primenjivao u dozi od 2,5 mg/kg dnevno.

Primarni parametar praćenja studije bila je klinička remisija bez kortikosteroida u 26. nedelji, što je značilo da pacijent u kliničkoj remisiji (CDAI < 150) najmanje 3 nedelje, nije uzimao sistemske kortikosteroide (prednizon ili ekvivalentan lek) ili budesonid u dozi od > 6 mg/dan. Za rezultate videti Tabelu 6. Udeo pacijenata sa zaceljenjem mukoze u 26. nedelji bio je značajno veći u grupi koja je primala kombinaciju infliksimab + AZA (43,9%, $p < 0,001$) i grupi koja je primala infliksimab monoterapiju (30,1%, $p = 0,023$) u poređenju sa grupom koja je primala AZA monoterapiju (16,5%).

Tabela 6

Udeo pacijenata kod kojih je ostvarena klinička remisija bez kortikosteroida u 26. nedelji, SONIC

	AZA Monoterapija	Infliksimab Monoterapija	Infliksimab + AZA Kombinovana terapija
26. nedelja			
Svi randomizovani pacijenti	30,0% (51/170)	44,4% (75/169) ($p = 0,006$)*	56,8% (96/169) ($p < 0,001$)*

* P-vrednosti se odnose na poređenje svake grupe koja je primala infliksimab sa grupom koja je primala AZA monoterapiju.

Slični trendovi u ostvarenju kliničke remisije bez kortikosteroida primećeni su u 50. nedelji. Štaviše, u infliksimab grupi zabeleženo je poboljšanje kvaliteta života, mereno pomoću upitnika IBDQ.

Indukciona terapija kod fistulizirajuće aktivne Kronove bolesti

Efikasnost leka je procenjena u randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji sprovedenoj kod 94 pacijenta sa fistulizirajućom Kronovom bolešću, koji su imali fistule u periodu od najmanje 3 meseca. Trideset jedan od ovih pacijenata je primao infliksimab u dozi od 5 mg/kg. Oko 93% pacijenata su prethodno primali antibiotike ili imunosupresivnu terapiju.

Istovremena upotreba stabilnih doza konvencionalnih lekova je bila dozvoljena, i 83% pacijenata nastavilo je da prima najmanje jedan od tih lekova. Pacijenti su primali po tri doze ili placebo ili infliksimaba u nedelji 0, 2 i 6. Pacijenti su praćeni do 26. nedelje. Primarni parametar praćenja bio je udeo pacijenata kod kojih je ostvaren klinički odgovor, a koji je definisan kao $\geq 50\%$ -tno smanjenje početnog broja fistula koje su se drenirale na lak pritisak u najmanje dve uzastopne kontrole (sa razmakom od 4 nedelje), bez povećanja doze lekova za Kronovu bolest ili hirurškog lečenja Kronove bolesti.

Kod 68% (21/31) pacijenata koji su primali infliksimab u dozama od 5 mg/kg ostvaren je klinički odgovor u odnosu na 26% (8/31) pacijenata koji su primali placebo ($p = 0,002$). Medijana vremena do pojave kliničkog odgovora kod pacijenata koji su primali infliksimab iznosila je 2 nedelje. Medijana trajanja odgovora bila je 12 nedelja. Pored toga, zatvaranje svih fistula ostvareno je kod 55% pacijenata koji su primali infliksimab u poređenju sa 13% pacijenata koji su primali placebo ($p = 0,001$).

Terapija održavanja kod fistulizirajuće aktivne Kronove bolesti

Efikasnost ponovljenih infuzija infliksimaba kod pacijenata sa fistulizirajućom Kronovom bolešću ispitivana je u jednogodišnjoj kliničkoj studiji (ACCENT II). Ukupno 306 pacijenata primilo je 3 doze infliksimaba od po 5 mg/kg u 0, 2. i 6. nedelji. Na početku, 87% pacijenata imalo je perianalne fistule, 14% je imalo abdominalne fistule, 9% je imalo rektovaginalne fistule. Medijana CDAI skora bila je 180. U 14. nedelji, procenjen je klinički odgovor 282 pacijenta koji su randomizovani da do 46. nedelje primaju ili placebo ili dozu od 5 mg/kg infliksimaba svakih 8 nedelja.

Kod pacijenata kod kojih je došlo do odgovora u 14. nedelji (195/282) analiziran je primarni parametar praćenja, koji je definisan kao vreme od randomizacije do gubitka odgovora (videti Tabelu 7). Postepeno smanjenje doze kortikosteroida bilo je dozvoljeno posle 6. nedelje.

Tabela 7

Uticaj na stepen odgovora, podaci iz studije ACCENT II (Pacijenti kod kojih je postignut odgovor u 14. nedelji)

	ACCENT II (Pacijenti koji su odreagovali u 14. nedelji)		
	Terapija održavanja placebo (n=99)	Terapija održavanja infliksimabom (5 mg/kg) (n=96)	p-vrednost
Medijana vremena do gubitka odgovora u periodu do 54. nedelje	14 nedelja	> 40 nedelja	< 0,001
54. nedelja			
Odgovor fistula (%) ^a	23,5	46,2	0,001
Kompletni odgovor fistula (%) ^b	19,4	36,3	0,009

^a Smanjenje početnog broja fistula iz kojih se cedi sadržaj za $\geq 50\%$ tokom perioda od ≥ 4 nedelje.

^b Odsustvo bilo kojih fistula iz kojih se cedi sadržaj.

Počevši od 22. nedelje, pacijenti koji su inicijalno odgovorili na terapiju, ali kod kojih se klinički odgovor kasnije izgubio, mogli su da pređu na aktivno ponovno lečenje svakih 8 nedelja, dozom infliksimaba koja je bila za 5 mg/kg veća od one koju su primali posle randomizacije. Među pacijentima koji su prvo primali infliksimab u dozi od 5 mg/kg, a zatim se posle 22. nedelje prebacili na drugu dozu zbog prestanka efekta terapije na fistule, njih 57% (12/21) je reagovalo na ponovnu primenu infliksimaba u dozi od 10 mg/kg svakih 8 nedelja.

Nije bilo značajne razlike između placeba i infliksimaba ako se uzmu u obzir udeo pacijenata kod kojih su fistule ostale zatvorene do 54. nedelje, simptomi kao što su proktalgija, apscesi i infekcije mokraćnih puteva, ili broj novonastalih fistula tokom lečenja.

Terapija održavanja infliksimabom svakih 8 nedelja značajno je smanjila broj hospitalizacije i hirurških intervencija vezanih za bolest u poređenju sa placebom. Štaviše, primećeno je smanjenje upotrebe kortikosteroida i poboljšanje kvaliteta života.

Ulcerozni kolitis kod odraslih pacijenata

Bezbednost i efikasnost leka Remicade procenjeni su u dve (ACT 1 i ACT 2) randomizovane, dvostruko slepe, placebo-kontrolisane kliničke studije kod odraslih pacijenata sa umerenim do teškim aktivnim ulceroznim kolitisom (*Mayo* skor od 6 do 12; pod-rezultat endoskopije ≥ 2) koji su imali neadekvatan odgovor na konvencionalnu terapiju [oralne kortikosteroide, aminosalicilate i/ili imunomodulatore (6-MP, AZA)]. Istovremena upotreba ustaljenih doza oralnih aminosalicilata, kortikosteroida, i/ili imunomodulatora bila je dozvoljena. U obe studije, pacijenti su randomizovani tako da su primali ili placebo, ili 5 mg/kg leka Remicade, ili 10 mg/kg leka Remicade i to u 0, 2, 6, 14. i 22. nedelji, i u ACT 1 studiji i još u 30, 38. i 46. nedelji. Postepeno smanjenje kortikosteroida dozvoljeno je nakon 8. nedelje.

Tabela 8

**Dejstva na klinički odgovor, kliničku remisiju i zaceljenje mukoze u 8. i 30. nedelji
Kombinovani podaci iz ACT 1 i 2.**

	Placebo	Infliksimab		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Kombinovano
Broj randomizovanih ispitanika	244	242	242	484
Udeo ispitanika sa kliničkim odgovorom i održanim kliničkom odgovorom				
Klinički odgovor u 8. nedelji ^a	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Klinički odgovor u 30. nedelji ^a	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Održani odgovor (klinički odgovor u 8. i u 30. nedelji) ^a	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
Udeo ispitanika u kliničkoj remisiji i održanoj remisiji				
Klinička remisija u 8. nedelji ^a	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Klinička remisija u 30. nedelji ^a	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Održiva remisija (u remisiji u 8. i u 30. nedelji) ^a	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
Udeo ispitanika sa zaceljenjem mukoze				
Zaceljenje mukoze u 8. nedelji ^a	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Zaceljenje mukoze u 30. nedelji ^a	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

a: $p < 0,001$, za svaku infliksimab terapijsku grupu u poređenju sa placebom.

Efikasnost leka Remicade do 54. nedelje procenjena je u okviru studije ACT 1.

U 54. nedelji, 44,9% pacijenata iz grupe koja je primala kombinovanu infliksimab terapiju imalo je klinički odgovor u poređenju sa 19,8% pacijenata iz placebo grupe ($p < 0,001$). Kod pacijenata iz

kombinovane infliksimab grupe u 54. nedelji zabeležen je veći procenat pacijenata u kliničkoj remisiji nego u grupi koja je primala placebo (34,6% naspram 16,5%, $p < 0,001$), kao i veći procenat pacijenata kod kojih je došlo do zaceljenja mukoze (46,1% lečenih infliksimabom naspram 18,2% pacijenata koji su primali placebo, $p < 0,001$). Udeli pacijenata sa održivim terapijskim odgovorom i održivom remisijom u 54. nedelji bili su veći u kombinovanoj infliksimab grupi nego u placebo grupi (37,9% u odnosu na 14,0%, $p < 0,001$; i 20,2% u odnosu na 6,6%, $p < 0,001$).

Veći udeo pacijenata iz kombinovane infliksimab grupe mogao je da prekine upotrebu kortikosterioda pri čemu je ostao u kliničkoj remisiji u poređenju sa placebo grupom kako u 30. nedelji (22,3% u odnosu na 7,2%, $p < 0,001$, podaci dobijeni iz ACT 1 i ACT 2), tako i u 54. nedelji (21,0% u odnosu na 8,9%, $p = 0,022$, ACT1 podaci).

Objedinjeni podaci iz ACT 1 i ACT 2 studija i njihovih produžetaka, analizirani od početnog stanja do kraja 54. nedelje, pokazali su da je pri terapiji infliksimabom smanjen broj hospitalizacija i hiruških intervencija vezanih za ulcerozni kolitis. Broj hospitalizacija vezanih za ulcerozni kolitis bio je znatno manji u terapijskoj grupi koja je primala infliksimab u dozi od 5 mg/kg odnosno 10 mg/kg u odnosu na grupu koja je primala placebo (prosečan broj hospitalizacija na 100 pacijent-godina: 21 odnosno 19 u odnosu na 40 u placebo grupi; $p = 0,019$ i $p = 0,007$, respektivno). Broj hiruških intervencija vezanih za ulcerozni kolitis takođe je bio manji u grupama koje su primale infliksimab od 5 mg/kg odnosno 10 mg/kg u odnosu na grupu koja je primala placebo (prosečan broj hiruških intervencija na 100 pacijent-godina: 22 odnosno 19 u odnosu na 34; $p = 0,145$ odnosno $p = 0,022$).

Udeo ispitanika kod kojih je urađena kolektomija u bilo kom trenutku u periodu od 54 nedelje posle prve infuzije ispitivanog leka, prikupljen je i grupisan sa podacima iz ACT 1 i ACT 2 studija i njihovih produžetaka. Manji broj ispitanika je bio podvrgnut kolektomiji u grupi koja je primala infliksimab od 5 mg/kg (28/242 ili 11,6% [N.S.]) i grupi koja je primala infliksimab od 10 mg/kg (18/242 ili 7,4% [$p = 0,011$]) nego u placebo grupi (36/244; 14,8%).

Smanjenje broja slučajeva kolektomije takođe je ispitano u jednoj drugoj randomizovanoj, dvostruko slepoj studiji (C0168Y06) sprovedenoj kod hospitalizovanih pacijenata ($n = 45$) sa umerenim do teškim aktivnim ulceroznim kolitisom koji nisu reagovali na intravenski primenjene kortikosteroide i koji su stoga bili pod većim rizikom od kolektomije. Značajno manji broj kolektomija se javio u roku od 3 meseca nakon infuzije u okviru studije kod pacijenata koji su primili jednu dozu infliksimaba od 5 mg/kg u poređenju sa pacijentima koji su primili placebo (29,2% naspram 66,7% respektivno, $p = 0,017$).

U ACT 1 i ACT 2, infliksimab je poboljšao kvalitet života, što je potvrđeno statistički značajnim poboljšanjem, kako na osnovu IBDQ – upitnika vezanim za konkretnu bolest, tako i na osnovu SF-36 – opšteg kratkog upitnika od 36 stavki.

Ankilozirajući spondilitis kod odraslih

Efikasnost i bezbednost infliksimaba procenjeni su u dve multicentrične, dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije kod pacijenata sa aktivnim ankilozirajućim spondilitisom (vrednost *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* [BASDAI] ≥ 4 i bol u kičmi ≥ 4 na skali od 1-10).

U prvoj studiji (P01522), sa tromesečnom dvostruko slepom fazom, 70 pacijenata primalo je ili infliksimab od 5 mg/kg ili placebo u 0., 2., 6. nedelji (35 pacijenata u svakoj grupi). U 12. nedelji placebo pacijenti su prebačeni na infliksimab u dozi od 5 mg/kg svakih 6 nedelja do 54. nedelje. Nakon prve godine studije, 53 pacijenata nastavilo je da učestvuje u produžetku studije otvorenog tipa do 102. nedelje.

U drugoj kliničkoj studiji (ASSERT), 279 pacijenata je randomizovano u grupe koje su primale ili placebo (Grupa 1, $n = 78$) ili 5 mg/kg infliksimab (Grupa 2, $n = 201$) u 0., 2., i 6. nedelji, a zatim svakih 6 nedelja do 24. nedelje. Nakon toga, svi ispitanici su nastavili da primaju infliksimab svakih 6 nedelja do nedelje 96. Grupa 1 primala je 5 mg/kg infliksimaba. U grupi 2, počev od infuzije u 36. nedelji,

pacijenti koji su imali BASDAI ≥ 3 u dva uzastopna pregleda, primali su 7,5 mg/kg infliksimaba svakih 6 nedelja do 96. nedelje.

U ASSERT studiji, primećeno je poboljšanje znakova i simptoma već u 2. nedelji. U 24. nedelji broj pacijenata kod kojih se pojavio ASAS 20 odgovor bio je 15/78 (19%) u placebo grupi, i 123/201 (61%) u 5 mg/kg infliksimab grupi ($p < 0,001$). U drugoj grupi je 95 ispitanika nastavilo da prima 5 mg/kg svakih 6 nedelja. U 102. nedelji, bilo je 80 ispitanika koji su dalje primali infliksimab terapiju i među njima 71 (89%) su imali ASAS 20 klinički odgovor.

U P01522, takođe je primećeno poboljšanje znakova i simptoma već u 2. nedelji. U 12. nedelji, broj pacijenata koji su imali BASDAI 50 odgovor bio je 3/35 (9%) u placebo grupi, i 20/35 (57%) u 5 mg/kg grupi ($p < 0,01$). 53 ispitanika su nastavili da primaju 5 mg/kg svakih 6 nedelja. U 102. nedelji, bilo je 49 ispitanika koji su i dalje primali infliksimab terapiju, od kojih su 30 (61%) imali BASDAI 50 odgovor.

U obe studije takođe je došlo do značajnog poboljšanja fizičke funkcije i kvaliteta života mereno na osnovu BASFI i SF-36 skale fizičkih komponenti.

Psorijazni artritis kod odraslih

Efikasnost i bezbednost su procenjeni u dve multicentrične, dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije sprovedene kod pacijenata sa aktivnim psorijaznim artritisom.

U prvoj kliničkoj studiji (IMPACT), efikasnost i bezbednost infliksimaba ispitivani su kod 104 pacijenta sa aktivnim poliartrikalnim psorijaznim artritisom. U toku dvostruko slepe faze koja je trajala 16 nedelja, pacijenti su primali ili 5 mg/kg infliksimaba ili placebo u 0, 2, 6. i 14. nedelji (52 pacijenta u svakoj grupi). Počev od 16. nedelje, placebo pacijenti su prebačeni na infliksimab i svi pacijenti su nakon toga primali 5 mg/kg infliksimaba svakih 8 nedelja do 46. nedelje. Nakon prve godine ove studije, 78 pacijenata nastavilo je da učestvuje u produžetku studije otvorenog tipa do 98. nedelje.

U drugoj kliničkoj studiji (IMPACT 2), efikasnost i bezbednost infliksimaba ispitivani su kod 200 pacijenata sa aktivnim psorijaznim artritisom (≥ 5 oteklivih zglobova i ≥ 5 osetljivih zglobova). Četrdeset šest odsto pacijenata nastavilo je da prima stabilne doze metotreksata (≤ 25 mg/nedelja). U toku dvostruko-slepe faze koja je trajala 24 nedelje, pacijenti su primali ili 5 mg/kg infliksimaba ili placebo u 0, 2, 6, 14. i 22. nedelji (100 pacijenata u svakoj grupi). U 16. nedelji, 47 placebo pacijenata sa $< 10\%$ poboljšanja u odnosu na početno stanje u grupama sa oteklim zglobovima i osetljivim zglobovima prebačeni su na indukcionu terapiju infliksimabom (rani prelazak). U 24. nedelji, svi placebo pacijenti prebačeni su na indukcionu terapiju infliksimabom. Doziranje je nastavljeno za sve pacijente do 46. nedelje.

Ključni rezultati efikasnosti studija IMPACT i IMPACT 2 prikazani su u Tabeli 9 ispod:

Tabela 9

Dejstvo na ACR i PASI u studijama IMPACT i IMPACT 2

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo 16. nedelja)	Infliksimab (16. nedelja)	Infliksimab 98. nedelja)	Placebo (24. nedelja)	Infliksima b (24. nedelja)	Infliksima b (54. nedelja)
Randomizovani pacijenti	52	52	N/A ^a	100	100	100
ACR odgovor (% pacijenata)						

N	52	52	78	100	100	100
ACR odgovor *	20 5(10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
ACR odgovor *	50 0(0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41(41%)	33 (33%)
ACR odgovor *	70 0(0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
PASI reakcija (% pacijenata) ^b						
N				87	83	82
PASI 75 reakcija **				1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

* ITT-analiza gde su pacijenti sa nedostajućim podacima klasifikovani kao pacijenti kod kojih se nije postignut odgovor.

^a Podaci za 98. nedelju iz studije IMPACT uključuju kombinovane placebo pacijente koji su prešli na aktivni lek i infliksimab pacijente koji su ušli u produžetak studije otvorenog tipa.

^b Na osnovu pacijenata sa PASI $\geq 2,5$ na početku studije IMPACT, i pacijenata sa $\geq 3\%$ BSA kože zahvaćene psorijazom na početku studije IMPACT 2.

** PASI 75 reakcija u IMPACT nije uključena zbog malog N; $p < 0,001$ za infliksimab u odnosu na placebo u 24. nedelji u IMPACT 2 studiji.

U studijama IMPACT i IMPACT 2, klinički odgovor primećen je već u 2. nedelji i održavan je do 98. odnosno do 54. nedelje u studiji IMPACT 2. Efikasnost je pokazana sa ili bez istovremene upotrebe metotreksata. Smanjenje u parametrima periferne aktivnosti koja je karakteristična za psorijatični artritis (kao što je broj otečenih zglobova, broj bolnih/osetljivih zglobova, daktilitis i prisustvo entezopatije) primećeno je kod pacijenata koji su primali infliksimab.

Promene uočene rendgenskim snimanjem su procenjene u studiji IMPACT 2. Rendgenski snimci šaka i stopala načinjeni su na početku studije, u 24. i 54. nedelji. Terapija infliksimabom smanjila je brzinu razvoja perifernog oštećenja zglobova u poređenju sa placebo terapijom kao primarni parametar praćenja u 24. nedelji, mereno na osnovu promene od početnog stanja u ukupnom rezultatu modifikovane vdH-S skale (prosečni rezultat \pm SD bio je $0,82 \pm 2,62$ u placebo grupi u poređenju sa $-0,70 \pm 2,53$ u infliksimab grupi; $p < 0,001$). U infliksimab grupi, prosečna promena ukupnog rezultata modifikovane vdH-S skale ostala je ispod 0 u 54. nedelji.

Kod pacijenata koji su primali infliksimab došlo je do značajnog poboljšanja fizičke funkcije procenjeno na osnovu HAQ. Takođe je došlo do značajnog poboljšanja kvaliteta života vezanog za zdravlje, mereno na osnovu rezultata pregleda fizičkih i mentalnih komponenti u SF-36 u IMPACT 2.

Psorijaza kod odraslih

Efikasnost infliksimaba ispitivana je u dve multicentrične, randomizovane, dvostruko slepe studije: SPIRIT i EXPRESS. Pacijenti u obe studije imali su plak psorijazu (zahvaćenost površine tela, engl. *Body Surface Area* [BSA] $\geq 10\%$ i indeks proširenosti i težine psorijaze, engl. *Psoriasis Area and Severity Index* [PASI] ≥ 12). Primarni parametar praćenja u obe studije bio je udeo pacijenata kod kojih se postiglo poboljšanje vrednosti PASI za $\geq 75\%$ u 10. nedelji u odnosu na početno stanje.

U okviru SPIRIT studije procenjivana je efikasnost indukcione terapije infliksimabom kod 249 pacijenata sa plak psorijazom koji su prethodno primali PUVA ili sistemska terapiju. Pacijenti su primali ili 3 ili 5 mg/kg infliksimaba ili placebo infuzije u 0, 2. i 6. nedelji. Pacijenti koji su prema opštoj proceni lekara (engl. *Physician Global Assessment*, PGA) imali ≥ 3 boda, zadovoljili su kriterijume da još jednom prime istu infuziju u 26. nedelji.

U okviru SPIRIT studije, udeo pacijenata koji su ostvarili PASI 75 u 10. nedelji bio je 71,7% u 3 mg/kg infliksimab grupi, 87,9% u 5 mg/kg infliksimab grupi, i 5,9% u placebo grupi ($p < 0,001$). Do 26. nedelje, dvadeset nedelja nakon poslednje indukciono doze, 30% pacijenata u 5 mg/kg grupi i 13,8% pacijenata u 3 mg/kg grupi bili su pacijenti koji su ostvarili reakciju PASI 75. Između 6. i 26. nedelje, simptomi psorijaze postepeno su se vratili u medijanu vremena recidiva bolesti od > 20 nedelja. Nije primećeno ponovno javljanje simptoma.

U okviru EXPRESS studije procenjivana je efikasnost indukciono terapije i terapije održavanja infliksimabom kod 378 pacijenata sa plak psorijazom. Pacijenti su primali 5 mg/kg infliksimaba ili placebo infuzije u 0, 2. i 6. nedelji, a nakon toga terapiju održavanja svakih 8 nedelja do 22. nedelje u placebo grupi i do 46. nedelje u infliksimab grupi. U 24. nedelji, placebo grupa prebačena je na indukcionu terapiju infliksimabom (5 mg/kg) a zatim na terapiju održavanja infliksimabom (5 mg/kg). Psorijaza noktiju procenjena je primenom indeksa težine psorijaze noktiju (engl. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI). Pre toga, 71,4% pacijenata je primilo terapiju PUVA, metotreksat, ciklosporin ili acitretin, premda nisu svi nužno bili rezistentni na terapiju. Ključni rezultati prikazani su u Tabeli 10. Kod ispitanika koji su primali infliksimab, značajni PASI 50 odgovori bili su očigledni pri prvoj poseti lekaru (2. nedelja), a PASI 75 odgovori pri drugoj poseti lekaru (6. nedelja). Efikasnost je bila slična u podgrupi pacijenata koji su prethodno bili izloženi sistemskim terapijama, u poređenju sa ukupnom populacijom studije.

Tabela 10
Pregled PASI odgovora, PGA odgovora i udeo pacijenata sa oporavkom svih noktiju u 10, 24. i 50. nedelji u EXPRESS studiji

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

^a p < 0,001, za svaku grupu koja je primala infliksimumab terapiju u odnosu na kontrolnu grupu.

^b n = 292.

^c Analiza je bila zasnovana na ispitanicima koji su na početku imali psorijazu noktiju (81,8% pacijenata). Prosečne NAPSII vrednosti na početku bile su 4,6 u infliksimumab grupi i 4,3 u placebo grupi.

Do značajnih poboljšanja u odnosu na početno stanje došlo je u rezultatima DLQI (p < 0,001) i fizičkih i mentalnih komponenti upitnika SF-36 (p < 0,001 poređenje za svaku komponentu).

Pedijatrijska populacija

Kronova bolest kod dece (6 do 17 godina)

U okviru REACH studije, 112 pacijenata (6 do 17 godina, medijana 13,0 godina) sa umerenom do teškom Kronovom bolešću (medijana pedijatrijskog CDAI bila je 40) i sa neadekvatnim odgovorom na

konvencionalne terapije trebalo je da primi 5 mg/kg infliksimaba u 0, 2. i 6. nedelji. Svi pacijenti su morali da primaju stabilne doze 6-MP, AZA ili MTX (35% je takođe primalo kortikosteroide na početku terapije).

Pacijenti za koje je istraživač procenio da su postigli klinički odgovor u 10. nedelji, randomizovani su u dve grupe. Jedna grupa je kao terapiju održavanja primala dozu od 5 mg/kg infliksimaba svakih 8 nedelja, a druga svakih 12 nedelja. Ukoliko je u toku terapije održavanja došlo do gubitka odgovora, bio je dozvoljen prelazak na veću dozu (10 mg/kg) i/ili kraći interval između doza (8 nedelja). Trideset dva (32) pedijatrijska pacijenta, za koje je bilo moguće izvršiti evaluaciju, je prešlo u tu grupu (9 ispitanika u grupi koja je primala terapiju održavanja svakih 8 nedelja i 23 ispitanika u grupi koja ju je primala svakih 12 nedelja). Dvadeset četvero od tih pacijenata (75,0%) ponovo je ostvarilo kliničku reakciju posle prelaska.

Udeo ispitanika koji su postigli klinički odgovor u 10. nedelji bio je 88,4% (99/112). Udeo ispitanika koji su ostvarili kliničku remisiju u 10. nedelji bio je 58,9% (66/112).

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

Podaci o fistulama dobijeni su iz PCDAI rezultata. Između 22 ispitanika u obe grupe (primena terapije održavanja svakih 8 nedelja i svakih 12 nedelja) koji su imali fistule na početku ispitivanja, fistule su bile potpuno zatvorene kod njih 63,6% (14/22) u 10. nedelji, kod 59,1% (13/22) u 30. nedelji, i kod 68,2% (15/22) pacijenata u 54. nedelji.

Pored toga, primećena su statistički i klinički značajna poboljšanja u kvalitetu života i telesnoj visini, kao i značajno smanjenje upotrebe kortikosteroida u odnosu na početak studije.

Ulcerozni koltitis kod dece (6 do 17 godina)

Bezbednost i efikasnost primene infliksimaba procenjivane su u multicentričnoj, randomizovanoj, otvorenoj kliničkoj studiji sa paralelnim grupama (C0168T72) koja je sprovedena kod 60 pedijatrijskih pacijenata uzrasta 6 do 17 godina (prosečan uzrast 14,5 godina) sa umerenim do teškim oblikom aktivnog ulceroznog kolitisa (*Mayo* skor od 6 do 12; pod-rezultat endoskopije ≥ 2) i sa neadekvatnim odgovorom na konvencionalnu terapiju. Na početku studije 53% pacijenata je primalo terapiju imunomodulatorima (6-MP, AZA i/ili MTX) i 62% pacijenata je primalo kortikosteroide. Prekid terapije imunomodulatorima i postupno smanjivanje doze kortikosteroida su dozvoljeni nakon 0. nedelje.

Svi pacijenti su primili indukcionu režim od 5 mg/kg infliksimaba u 0, 2. i 6. nedelji. Pacijenti koji nisu odreagovali na infliksimab u 8. nedelji ($n=15$) nisu dalje primali lek i kod njih je nastavljeno bezbednosno praćenje. U 8. nedelji 45 pacijenata je randomizovano i primili su 5 mg/kg infliksimaba kao terapiju održavanja na svakih 8, odnosno 12 nedelja.

Udeo pacijenata koji su pokazali klinički odgovor u 8. nedelji je bio 73,3% (44/60). Klinički odgovor u 8. nedelji je bio sličan između pacijenata sa ili bez istovremene terapije imunomodulatorima na početku studije. U 8. nedelji je 33,3% pacijenata (17/51) bilo u kliničkoj remisiji, mereno skorom indeksa aktivnosti pedijatrijskog ulceroznog kolitisa (engl. *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*, PUCAI).

U 54. nedelji, udeo pacijenata koji su postigli kliničku remisiju bio je 38% (8/21) mereno PUCAI skorom u grupi koja prima terapiju održavanja na svakih 8 nedelja, i 18% (4/22) u grupi koja prima terapiju održavanja na svakih 12 nedelja. Kod pacijenata koji su primali kortikosteroide na početku studije, udeo onih koji su postigli kliničku remisiju i koji više ne primaju kortikosteroide u 54. nedelji bio je 38,5% (5/13) u grupi koja je primala terapiju održavanja na svakih 8 nedelja, i 0% (0/13) u grupi koja je primala terapiju održavanja na svakih 12 nedelja.

U ovoj studiji je bilo više pacijenata u grupi uzrasta 12 do 17 godina nego u grupi uzrasta 6 do 11 godina (45/60 naspram 15/60). Iako je broj pacijenata u svakoj podgrupi bio suviše mali da bi se doneo konačan zaključak u vezi uticaja uzrasta, udeo pacijenata kod kojih je došlo do povećanja doze ili kod kojih je prekinuta terapija zbog neadekvatne efikasnosti je bio veći u grupi mlađeg, nego u grupi starijeg uzrasta.

Ostale pedijatrijske indikacije

Evropska agencija za lekove odložila je obavezu da se podnose rezultati studija sa lekom Remicade kod svih pod-grupa pedijatrijske populacije za reumatoidni artritis, juvenilni idiopatski artritis, psorijatični artritis, ankilozirajući spondilitis, psorijazu i Kronovu bolest (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj upotrebi).

5.2. Farmakokinetički podaci

Jednokratne intravenske infuzije u dozi od 1, 3, 5, 10 ili 20 mg/kg infliksimaba dovele su do proporcionalnih povećanja maksimalne koncentracije u serumu (C_{max}) i površine ispod krive koncentracija-vreme (PIK). Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (medijana V_d od 3,0 do 4,1 litara) nije zavisila od veličine primenjene doze i ukazuje na to da se infliksimab prevashodno distribuira vaskularno. Nije primećena zavisnost farmakokinetike od vremena. Putevi eliminacije infliksimaba nisu opisani. Neizmenjen infliksimab nije pronađen u urinu. Nisu primećene veće razlike u eliminaciji ili volumenu distribucije koje su vezane za starosnu dob ili telesnu masu kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom. Farmakokinetika infliksimaba kod starijih pacijenata nije istraživana. Nisu sprovedene studije kod pacijenata sa oboljenjem jetre ili bubrega.

Kod pojedinačnih doza od 3, 5, ili 10 mg/kg, medijane C_{max} vrednosti bile su 77, 118 i 277 mikrograma/mL, redom. Medijana terminalnog poluvremena eliminacije pri ovim dozama bila je u opsegu od 8 do 9,5 dana. Kod većine pacijenata, infliksimab se mogao naći u serumu najmanje 8 nedelja nakon preporučene jednokratne doze od 5 mg/kg kod pacijenata sa Kronovom bolešću i doze održavanja od 3 mg/kg svakih 8 nedelja kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom.

Ponovljena primena infliksimaba (5 mg/kg u 0, 2. i 6. nedelji kod fistulizirajuće Kronove bolesti, 3 ili 10 mg/kg svakih 4 ili 8 nedelja kod reumatoidnog artritisa) dovela je do izvesne akumulacije infliksimaba u serumu posle druge doze. Nije primećena dalja klinički značajna akumulacija leka. Kod većine pacijenata sa fistulizirajućom Kronovom bolešću, infliksimab je pronađen u serumu tokom 12 nedelja (opseg 4-28 nedelja) posle primene terapije.

Pedijatrijska populacija

Populaciona farmakokinetička analiza zasnovana na podacima dobijenim od pacijenata sa ulceroznim kolitisom (N=60), Kronovom bolešću (N=112), juvenilnim reumatoidnim artritisom (N=117) i Kavasakijevom bolešću (N=16) sa sveukupnim opsegom uzrasta od 2 meseca do 17 godina, ukazala je da je izloženost infliksimabu nelinearno zavisna od telesne mase. Nakon primene 5 mg/kg infliksimaba svakih 8 nedelja, predviđena medijana izloženosti infliksimaba u stanju ravnoteže (površina ispod krive koncentracija-vreme u stanju ravnoteže - PIK_{ss}) kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 6 do 17 godina je bila približno za 20% manja od predviđene medijane izloženosti infliksimaba u stanju ravnoteže kod odraslih pacijenata. Za medijanu PIK_{ss} kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 godine do manje od 6 godina, predviđena je vrednost za oko 40% manja nego kod odraslih pacijenata, iako je broj pacijenata koji podržava ovu procenu ograničen.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Infliksimab nema unakrsnu reaktivnost sa TNF-alfa drugih vrsta osim sa TNF-alfa ljudi i šimpanzi. Iz tog razloga, konvencionalni pretklinički podaci o bezbednosti infliksimaba su ograničeni. U studiji o razvojnoj toksičnosti koja je sprovedena na miševima primenom analognog antitela koje selektivno inhibira funkcionalnu aktivnost TNF-alfa kod miša, nije bilo znakova toksičnosti kod majke, embriotoksičnosti ili teratogenosti. U ispitivanju plodnosti i opšte reproduktivne funkcije, broj skotnih

miševa bio je smanjen posle primene istog analognog antitela. Nepoznato je da li je taj nalaz rezultat dejstva na mužjake i/ili ženke. U šestomesečnoj studiji toksičnosti ponovljene doze, primenom istog analognog antitela protiv TNF-alfa, kod miša, primećene su kristalne naslage na kapsuli sočiva kod nekih od mužjaka koji su primali terapiju. Nisu vršeni posebni oftalmološki pregledi pacijenata da bi se istražio značaj ovog nalaza kod ljudi.

Nisu vršene dugoročne studije da bi se procenio kancerogeni potencijal infliksimaba. U studijama na miševima sa deficitom TNF-alfa kod kojih su primenjivani poznati tumor inicijatori i/ili promoteri, nije pokazano povećanje tumora uz primenu poznatih inicijatora i/ili promotera tumora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Saharoza;
Polisorbat 80;
Natrijum-dihidrogenfosfat, monohidrat;
Dinatrijum-fosfat, dihidrat.

6.2. Inkompatibilnost

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

Pre rekonstitucije:

3 godine na temperaturi od 2°C do 8°C.

Lek Remicade se može čuvati na temperaturi maksimalno do 25°C jednokratno, u periodu do 6 meseci, ali da se ne prekorači originalni rok upotrebe. Novi rok upotrebe mora biti naznačen na kartonskoj kutiji. Lek Remicade se ne sme vraćati u frižider ako je čuvan van frižidera.

Nakon rekonstitucije i razblaživanja:

Razblaženi rastvor u fizičko-hemijskom pogledu je stabilan do 28 dana na temperaturi od 2°C do 8°C i tokom dodatnih 24 sata na 25 °C, nakon vađenja iz frižidera. Sa mikrobiološke tačke gledišta, rastvor za infuziju treba upotrebiti odmah po pripremi, a za trajanje i uslove čuvanja rastvora pre upotrebe odgovoran je korisnik, a rastvor se ne sme čuvati duže od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ukoliko rekonstitucija/razblaživanje nije sprovedeno pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (2 °C do 8 °C).

Za uslove čuvanja do 25°C pre rekonstitucije leka, videti odeljak 6.3.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je staklena bočica tipa I sa gumenim čepom i aluminijumskim prstenom zaštićenim plastičnom kapicom.

Spoljnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica sa lekom i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

1. Izračunajte potrebnu dozu i broj bočica leka Remicade. Jedna bočica leka Remicade sadrži 100 mg infliksimaba. Potrebno je da se izračuna ukupna zapremina potrebnog rekonstituisanog rastvora leka Remicade.
2. U aseptičnim uslovima, treba rekonstituisati svaku bočicu leka Remicade sa 10 mL vode za injekciju, koristeći špric sa iglom promera 21 (0,8 mm) ili užu. Uklonite poklopac sa bočice i obrišite gornju površinu tupferom natopljenim 70%-tnim alkoholom. Ubaciti iglu u bočicu kroz sredinu gumenog čepa i usmerite mlaz vode za injekcije prema staklenom zidu bočice. Pažljivo, lagano promešajte rastvor kružnim pokretima da bi se rastvorio liofilizirani prašak. Izbegavajte produženo ili snažno mešanje. NE TRESITE BOČICU. Nije neobično ako se tokom ovog mućkanja rastvor zapeni. Ostavite rekonstituisan rastvor da odstoji pet minuta. Proverite da li je rastvor bezbojan do svetložute boje i opalescentan. U rastvoru se može stvoriti nekoliko sitnih prozirnih čestica, pošto je infliksimab protein. Ne koristite rastvor ako se u njemu nalaze neprozirne čestice, ili bilo kakve druge strane čestice, ili ako dođe do promene boje.
3. Razblažiti ukupnu količinu rekonstituisane doze rastvora leka Remicade do 250 mL sa rastvorom natrijum hlorida 9 mg/mL (0,9%) za infuziju. Nemojte razblaživati rekonstituisani rastvor leka Remicade sa nekim drugim rastvaračem. Razblaživanje se može postići tako što ćete izvući količinu rastvora natrijum hlorida 9 mg/mL (0,9%) za infuziju iz staklene bočice ili kese za infuziju od 250 mL koja je jednaka količini rekonstituisanog leka Remicade. Polako dodajte ukupnu količinu rekonstituisanog rastvora leka Remicade u bocu ili kesu za infuziju od 250 mL. Lagano promešajte. Za zapremine veće od 250 mL, ili koristite veću kesu za infuziju (npr. 500 mL, 1000 mL) ili nekoliko manjih kesa za infuziju od 250 mL kako biste bili sigurni da koncentracija rastvora za infuziju neće biti veća od 4 mg/mL. Ako se čuva u frižideru nakon rekonstitucije i razblaživanja, infuzija mora da dostigne sobnu temperaturu do 25 °C u roku od 3 sata pre 4. koraka (infuzije). Čuvanje duže od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C odnosi se samo na pripremu leka Remicade u kesi za infuziju.
4. Rastvor za infuziju treba pimenjivati u periodu koji ne može biti manji od preporučenog vremena za infuziju (videti odeljak 4.2). Koristiti samo set za infuziju sa ugrađenim, sterilnim, apirogenim, filterom koji slabo vezuje proteine (veličina pora 1,2 mikrometara ili manje). Budući da ne postoji konzervans, preporučuje se da rastvor za infuziju počne da se primenjuje što je moguće pre i u roku od 3 sata nakon rekonstitucije i razblaživanja. Ako se ne primeni odmah, trajanje i uslovi čuvanja do primene leka odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti duži od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ukoliko rekonstitucija/ razblaživanje nije sprovedeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima (videti odeljak 6.3). Bilo koja neiskorišćena količina leka se ne sme čuvati za ponovnu upotrebu.
5. Nisu sprovedene nikakve studije fizičko-biohemijske kompatibilnosti da bi se procenila paralelna primena leka Remicade sa drugim lekovima. Nemojte primenjivati infuziju leka Remicade istovremeno u istoj intravenskoj liniji sa drugim lekovima.
6. Potrebno je izvršiti vizuelnu proveru leka Remicade da bi se utvrdilo prisustvo čestica ili promene boje pre primene infuzije. Nemojte koristiti ukoliko se u rastvoru nalaze neprozirne čestice, druge strane čestice, ili ukoliko dođe do promene boje.
7. Svu neiskorišćenu količinu lek ili otpadni materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD,
Omladinskih brigada 88B, Beograd - Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 000457627 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 27.06.2002.

Datum poslednje obnove dozvole: 11.04.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar, 2024.