

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Remicade 100 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg infliximabu. Infliximab je chimérická ľudsko-myšia monoklonálna protilátka triedy IgG1, vyrobená z hybridómových buniek myši technológiou rekombinantnej DNA. Po rekonštitúcii obsahuje každý mililiter 10 mg infliximabu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na prípravu infúzneho koncentrátu (prášok na koncentrát).

Prášok sú lyofilizované biele pelety.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Reumatoidná artritída

Remicade je v kombinácii s metotrexátom indikovaný na redukciiu prejavov a príznakov, ako aj na zlepšenie fyzických funkcií:

- dospelým pacientom s aktívnym ochorením, u ktorých nedošlo k adekvátnej odpovedi na antireumatiká (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD) ovplyvňujúce ochorenie, vrátane metotrexátu.
- dospelým pacientom s ťažkým, aktívnym a postupujúcim ochorením ešte neliečeným metotrexátom alebo inými DMARD.

V týchto populáciách pacientov sa RTG vyšetrením preukázalo zníženie rýchlosti progresie poškodenia kĺbov (pozri časť 5.1).

#### Crohnova choroba u dospelých

Remicade je indikovaný na:

- liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej Crohnovej choroby dospelým pacientom, ktorí neodpovedali napriek úplnej a primeranej liečebnej kúre kortikosteroidom a/alebo imunosupresívom, alebo pacientom, ktorí takéto liečby netolerujú alebo sú u nich kontraindikované.
- liečbu fistulizujúcej, aktívnej Crohnovej choroby dospelým pacientom, ktorí neodpovedali napriek úplnej a primeranej liečebnej kúre konvenčnej terapie (vrátane antibiotík, drenáže a imunosupresívnej liečby).

#### Crohnova choroba v pediatrickej populácii

Remicade je indikovaný na liečbu ťažkej, aktívnej Crohnovej choroby deťom a dospievajúcim vo veku 6 až 17 rokov, ktorí neodpovedali na konvenčnú liečbu, vrátane kortikosteroidov, imunomodulátorov a primárnej nutričnej liečby, alebo ktorí takéto liečby netolerujú alebo sú u nich kontraindikované. Remicade sa skúmal iba v kombinácii s konvenčnou imunosupresívnou liečbou.

#### Ulcerózna kolitída

Remicade je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej ulceróznej kolitídy dospelým pacientom, u ktorých nedošlo k adekvátnej odpovedi na konvenčnú liečbu, vrátane kortikosteroidov a 6-merkaptopurínu (6-MP) alebo azatioprinu (AZA), alebo pacientom, ktorí takéto liečby netolerujú alebo sú u nich kontraindikované.

### Ulcerózna kolitída v pediatrickej populácii

Remicade je indikovaný na liečbu ťažkej aktívnej ulceróznej kolitídy deťom a dospelým vo veku 6 až 17 rokov, u ktorých nedošlo k adekvátnej odpovedi na konvenčnú liečbu, vrátane kortikosteroidov a 6-MP alebo AZA, alebo pacientom, ktorí takéto liečby netolerujú alebo sú u nich kontraindikované.

### Ankylozujúca spondylitída

Remicade je indikovaný na liečbu ťažkej, aktívnej ankylozujúcej spondylitídy dospelým pacientom, ktorí adekvátne neodpovedali na konvenčnú liečbu.

### Psoriatická artritída

Remicade je indikovaný na liečbu aktívnej a progresívnej psoriatickej artritídy dospelým pacientom, u ktorých sa nedosiahla dostatočná odpoveď na predchádzajúcu liečbu DMARD.

Remicade sa má podávať:

- v kombinácii s metotrexátom,
  - alebo samotný pacientom, ktorí metotrexát neznášajú alebo je u nich kontraindikovaný.
- RTG vyšetrenie u pacientov s polyartikulárnymi symetrickými podtypmi ochorenia ukázalo, že Remicade zlepšil telesné funkcie u pacientov so psoriatickou artritídou a znížil rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov (pozri časť 5.1).

### Psoriáza

Remicade je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej plakovej psoriázy dospelým pacientom, ktorí neodpovedali na inú systémovú liečbu, vrátane cyklosporínu, metotrexátu alebo PUVA, alebo u ktorých je takáto liečba kontraindikovaná alebo ju neznášajú (pozri časť 5.1).

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečbu Remicade majú začať a viesť lekári špecialisti, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou a liečbou reumatoidnej artritídy, zápalových ochorení čreva, ankylozujúcej spondylitídy, psoriatickej artritídy alebo psoriázy. Remicade sa má podávať intravenózne. Infúzie Remicade majú podávať kvalifikovaní zdravotníci pracovníci vyškolení na to, aby ihneď odhalili akékoľvek problémy súvisiace s infúziou. Pacienti, ktorí sú liečení Remicade, majú dostať písomnú informáciu pre používateľa a kartu s pripomienkami pre pacienta.

Počas liečby Remicade sa majú iné súčasné liečby, napr. kortikosteroidmi a imunosupresívami, optimalizovať.

### **Dávkovanie**

*Dospelí (≥ 18 rokov)*

#### Reumatoidná artritída

3 mg/kg podaných intravenóznou infúziou nasledovaných ďalšími infúziami v dávke 3 mg/kg, a to 2 týždne a 6 týždňov po prvej infúzii a potom každých 8 týždňov.

Remicade sa musí podávať súčasne s metotrexátom.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 12-týždňovej liečby. Ak pacient po tomto období na liečbu adekvátne neodpovedá alebo prestane odpovedať, je možné zvážiť postupné zvyšovanie dávky o približne 1,5 mg/kg až do maximálnej dávky 7,5 mg/kg každých 8 týždňov. Alternatívou môže byť tiež podávanie dávky 3 mg/kg v intervaloch každé 4 týždne. Ak sa dosiahne adekvátna odpoveď, pacienti majú pokračovať v zvolenej dávke alebo frekvencii podávania. Pokračovanie liečby u pacientov, u ktorých sa počas prvých 12 týždňov alebo po úprave dávky nepreukázal žiadny dôkaz terapeutického prínosu, je potrebné znovu starostlivo zvážiť.

#### Stredne ťažká až ťažká aktívna Crohnova choroba

5 mg/kg podaných intravenóznou infúziou nasledovaných ďalšou infúziou v dávke 5 mg/kg 2 týždne po prvej infúzii. Ak pacient po 2 dávkach neodpovedá, nemá sa mu podať ďalšia liečba infliximabom.

Dostupné údaje nepodporujú ďalšiu liečbu infliximabom u pacientov, ktorí nereagujú do 6 týždňov po úvodnej infúzii.

Alternatívne stratégie pokračovania liečby u odpovedajúcich pacientov sú:

- udržiavacia: ďalšia infúzia 5 mg/kg, a to 6 týždňov po úvodnej dávke a potom infúzie každých 8 týždňov alebo
- opakované podanie: infúzia 5 mg/kg, ak sa prejavy a príznaky choroby vrátia (pozri „Opakované podanie“ nižšie a časť 4.4).

Hoci chýbajú porovnávacie údaje, obmedzené údaje u pacientov, ktorí spočiatku reagovali na 5 mg/kg, no stratili odpoveď ukazujú, že u niektorých pacientov sa môže znovu získať odpoveď so stupňovaním dávky (pozri časť 5.1). Pokračovanie liečby u pacientov, u ktorých sa po úprave dávky nepreukázal žiadny dôkaz terapeutického prínosu, je potrebné znovu starostlivo zvážiť.

#### Fistulizujúca, aktívna Crohnova choroba

5 mg/kg podaných intravenóznou infúziou nasledovaných ďalšími infúziami v dávke 5 mg/kg, a to 2 týždne a 6 týždňov po prvej infúzii. Ak pacient po 3 dávkach neodpovedá, ďalšia liečba infliximabom sa mu nemá podať.

Alternatívne stratégie pokračovania liečby u odpovedajúcich pacientov sú:

- udržiavacia: ďalšie infúzie 5 mg/kg každých 8 týždňov alebo
- opakované podanie: infúzia 5 mg/kg, ak sa prejavy a príznaky choroby vrátia, s následnými infúziami 5 mg/kg každých 8 týždňov (pozri „Opakované podanie“ nižšie a časť 4.4).

Hoci chýbajú porovnávacie údaje, obmedzené údaje u pacientov, ktorí spočiatku reagovali na 5 mg/kg, no stratili odpoveď ukazujú, že u niektorých pacientov sa môže znovu získať odpoveď so stupňovaním dávky (pozri časť 5.1). Pokračovanie liečby u pacientov, u ktorých sa po úprave dávky nepreukázal žiadny dôkaz terapeutického prínosu, je potrebné znovu starostlivo zvážiť.

Pri Crohbovej chorobe sú skúsenosti s opakovaným podávaním, ak sa prejavy a príznaky choroby vrátia, obmedzené a chýbajú porovnateľné údaje o prínose a riziku alternatívnych stratégií pokračovania liečby.

#### Ulcerózna kolitída

5 mg/kg podaných intravenóznou infúziou nasledovaných ďalšími infúziami v dávke 5 mg/kg, a to 2 týždne a 6 týždňov po prvej infúzii a potom každých 8 týždňov.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 14-týždňovej liečby, teda troch dávok. Pokračovanie liečby u pacientov, u ktorých sa počas tohto obdobia nepreukázal žiadny dôkaz terapeutického prínosu, je potrebné znovu starostlivo zvážiť.

#### Ankylozujúca spondylitída

5 mg/kg podaných intravenóznou infúziou nasledovaných ďalšími infúziami v dávke 5 mg/kg, a to 2 týždne a 6 týždňov po prvej infúzii a potom každých 6 až 8 týždňov. Ak pacient neodpovedá do 6 týždňov (t. j. po 2 dávkach), ďalšia liečba infliximabom sa mu nemá podať.

#### Psoriatická artritída

5 mg/kg podaných intravenóznou infúziou nasledovaných ďalšími infúziami v dávke 5 mg/kg, a to 2 týždne a 6 týždňov po prvej infúzii a potom každých 8 týždňov.

#### Psoriáza

5 mg/kg podaných intravenóznou infúziou nasledovaných ďalšími infúziami v dávke 5 mg/kg, a to 2 týždne a 6 týždňov po prvej infúzii a potom každých 8 týždňov. Ak pacient po 14 týždňoch (teda po 4 dávkach) neodpovedá, ďalšia liečba infliximabom sa mu nemá podať.

#### Opakované podanie pri Crohnovej chorobe a reumatoidnej artritíde

Ak sa prejavy a príznaky choroby vrátia, je možné opakovane podať Remicade v priebehu 16 týždňov, nasledujúcich po poslednej infúzii. V klinických štúdiách boli oneskorené reakcie z precitlivenosti menej časté a vyskytovali sa po obdobiach bez Remicade kratších ako 1 rok (pozri časti 4.4 a 4.8). Bezpečnosť a účinnosť opakovaného podania po období bez Remicade dlhšom ako 16 týždňov neboli stanovené. To platí tak pre pacientov s Crohnovou chorobou, ako aj pre pacientov s reumatoidnou artritídou.

#### Opakované podanie pri ulceróznej kolitíde

Bezpečnosť a účinnosť opakovaného podania inak ako každých 8 týždňov neboli stanovené (pozri časti 4.4 a 4.8).

#### Opakované podanie pri ankylozujúcej spondylitíde

Bezpečnosť a účinnosť opakovaného podania inak ako každých 6 až 8 týždňov neboli stanovené (pozri časti 4.4 a 4.8).

#### Opakované podanie pri psoriatickej artritíde

Bezpečnosť a účinnosť opakovaného podania inak ako každých 8 týždňov neboli stanovené (pozri časti 4.4 a 4.8).

#### Opakované podanie pri psoriáze

Obmedzené skúsenosti s opakovanou liečbou psoriázy jednou jednorazovou dávkou Remicade po intervale 20 týždňov naznačujú zníženie účinnosti a vyššiu incidenciu miernych až stredne ťažkých reakcií na infúziu v porovnaní s úvodným indukčným režimom (pozri časť 5.1).

Obmedzené skúsenosti z opakovanej liečby po vzplanutí ochorenia z dôvodu opakovania indukčného režimu naznačujú vyšší výskyt reakcií na infúziu, vrátane závažných, v porovnaní s 8-týždňovou udržiavacou liečbou (pozri časť 4.8).

#### Opakované podávanie vo všetkých indikáciách

V prípade, že sa udržiavacia liečba preruší a je potrebné liečbu znovu začať, neodporúča sa použiť opakovaný indukčný režim (pozri časť 4.8). V tejto situácii sa má liečba Remicade začať znovu vo forme jednorazovej dávky, po ktorej nasledujú udržiavacie dávky odporúčané vyššie.

#### Osobitné skupiny

##### *Staršie osoby*

Špecifické štúdie s Remicade u starších pacientov sa nevykonali. Žiadne významné rozdiely v klírense alebo distribučnom objeme, súvisiace s vekom, sa v klinických štúdiách nepozorovali. Úprava dávky sa nevyžaduje (pozri časť 5.2). Ďalšie informácie o bezpečnosti Remicade u starších pacientov (pozri časti 4.4 a 4.8).

##### *Poškodenie obličiek a/alebo pečene*

Remicade sa neskúmal v týchto skupinách pacientov. Odporúčanú dávku nie je možné stanoviť (pozri časť 5.2).

##### *Pediatrická populácia*

##### Crohnova choroba (6 až 17 rokov)

5 mg/kg podaných intravenóznou infúziou nasledovaných ďalšími infúziami v dávke 5 mg/kg, a to 2 týždne a 6 týždňov po prvej infúzii a potom každých 8 týždňov. Dostupné údaje nepodporujú ďalšiu liečbu infliximabom u detí a dospievajúcich, ktorí neodpovedali počas prvých 10 týždňov liečby (pozri časť 5.1).

U niektorých pacientov môže byť na udržanie klinického prínosu potrebný kratší interval medzi dávkami, kým u iných môže postačovať dlhší interval medzi dávkami. Pacienti s intervalom medzi dávkami skráteným na menej ako 8 týždňov môžu mať zvýšené riziko výskytu nežiaducich reakcií. Pokračovanie liečby so skráteným intervalom sa má starostlivo zvážiť u tých pacientov, u ktorých sa po zmene intervalu podávania dávky neobjavuje žiadny dôkaz ďalšieho terapeutického prínosu.

Bezpečnosť a účinnosť Remicade sa neskúmali u detí s Crohnovou chorobou mladších ako 6 rokov. V súčasnosti dostupné farmakokinetické údaje sú opísané v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie u detí mladších ako 6 rokov.

#### Ulcerózna kolitída (6 až 17 rokov)

5 mg/kg podaných intravenóznou infúziou nasledovaných ďalšími infúziami v dávke 5 mg/kg, a to 2 týždne a 6 týždňov po prvej infúzii a potom každých 8 týždňov. Dostupné údaje nepodporujú ďalšiu liečbu infliximabom u detských a dospelých pacientov, ktorí neodpovedali počas prvých 8 týždňov liečby (pozri časť 5.1).

Bezpečnosť a účinnosť Remicade sa neskúmali u detí s ulceróznou kolitídou mladších ako 6 rokov. V súčasnosti dostupné farmakokinetické údaje sú opísané v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie u detí mladších ako 6 rokov.

#### Psoriáza

Bezpečnosť a účinnosť Remicade u detí a dospelých mladších ako 18 rokov pre indikáciu psoriáza neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

#### Juvenilná idiopatická artritída, psoriatická artritída a ankylozujúca spondylitída

Bezpečnosť a účinnosť Remicade u detí a dospelých mladších ako 18 rokov pre indikáciu juvenilná idiopatická artritída, psoriatická artritída a ankylozujúca spondylitída neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

#### Juvenilná reumatoidná artritída

Bezpečnosť a účinnosť Remicade u detí a dospelých mladších ako 18 rokov pre indikáciu juvenilná reumatoidná artritída neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

#### **Spôsob podávania**

Remicade sa má podávať intravenózne počas 2 hodín. Všetci pacienti, ktorým sa podal Remicade, musia byť najmenej 1 – 2 hodiny po infúzii pozorovaní pre akútne reakcie súvisiace s infúziou. K dispozícii musí byť vybavenie na urgentné výkony, ako je adrenalín, antihistaminiká, kortikosteroidy a prístroj na umelú ventiláciu. Aby sa znížilo riziko reakcií súvisiacich s infúziou, zvlášť ak sa reakcie súvisiace s infúziou objavili v minulosti, môžu byť pacienti predliečení napr. antihistaminikom, hydrokortizónom a/alebo paracetamolom a rýchlosť infúzie možno spomaliť (pozri časť 4.4).

#### Skrátenie dĺžky trvania infúzie pri indikáciách u dospelých

U starostlivo vybraných dospelých pacientov, ktorí tolerovali najmenej 3 úvodné 2-hodinové infúzie Remicade (indukčná fáza) a ktorí dostávajú udržiavaciu liečbu, možno zvážiť podávanie ďalších infúzií počas nie menej ako 1 hodiny. Ak sa vyskytne reakcia na infúziu v spojení so skrátením dĺžky trvania infúzie, možno pre ďalšie infúzie zvážiť nižšiu rýchlosť, ak má liečba pokračovať. Skrátenie dĺžky trvania infúzií s dávkami > 6 mg/kg sa neskúmalo (pozri časť 4.8).

Pokyny na prípravu a podanie, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo, iné myšie proteíny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti s tuberkulózou alebo inými ťažkými infekciami, ako sú sepsa, abscesy a oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).

Pacienti so stredne ťažkým alebo ťažkým zlyhávaním srdca (NYHA trieda III/IV) (pozri časti 4.4 a 4.8).

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

##### Reakcie na infúziu a precitlivosť

Podanie infliximabu bolo spojené s akútnymi reakciami súvisiacimi s infúziou, vrátane anafylaktického šoku a s oneskorenými reakciami z precitlivosti (pozri časť 4.8).

Akútne reakcie na infúziu, vrátane anafylaktických reakcií, sa môžu rozvinúť v priebehu infúzie (do niekoľkých sekúnd) alebo počas niekoľkých hodín po jej podaní. Ak sa objavia akútne reakcie na infúziu, infúzia sa musí okamžite prerušiť. K dispozícii musí byť vybavenie na urgentné výkony, ako je adrenalín, antihistaminiká, kortikosteroidy a prístroj na arteficiálnu ventiláciu. Aby sa predišlo ľahkým a prechodným účinkom, pacienti môžu byť predliečení, napr. antihistaminikom, hydrokortizónom a/alebo paracetamolom.

Proti infliximabu sa môžu vytvoriť protilátky. Tieto boli spojené so zvýšenou frekvenciou reakcií na infúziu. Malá časť reakcií na infúziu boli závažné alergické reakcie. Pozorovalo sa spojenie medzi tvorbou protilátok proti infliximabu a skráteným trvaním odpovede. Súčasné podávanie imunomodulátorov bolo spojené s nižšou incidenciou protilátok proti infliximabu a znížením frekvencie reakcií na infúziu. Účinok súčasnej imunomodulačnej liečby bol intenzívnejší u pacientov liečených epizodicky, ako u pacientov, ktorí dostávali udržiavaciu liečbu. U pacientov, ktorí prerušia imunosupresívnu liečbu pred alebo počas liečby Remicade, je väčšie riziko, že sa u nich takéto protilátky vytvoria. Protilátky proti infliximabu sa nie vždy dajú dokázať vo vzorkách séra. Ak sa objavia závažné reakcie, musí sa podať symptomatická liečba a ďalšie infúzie Remicade sa nesmú podať (pozri časť 4.8).

V klinických štúdiách boli hlásené oneskorené reakcie z precitlivosti. Údaje, ktoré sú k dispozícii, naznačujú, že riziko oneskorenej precitlivosti narastá s predlžujúcim sa obdobím bez Remicade. Pacienti majú byť upozornení na potrebu okamžite vyhľadať lekársku pomoc pri výskyte akejkoľvek oneskorenej nežiaducej reakcie (pozri časť 4.8). Ak sú pacienti opakovane liečení po dlhšom čase, musí sa u nich starostlivo sledovať výskyt prejavov a príznakov oneskorenej precitlivosti.

##### Infekcie

Pacienti musia byť pred liečbou, počas liečby a po liečbe Remicade dôkladne sledovaní, či sa u nich neobjavujú infekcie, vrátane tuberkulózy. Pretože eliminácia infliximabu môže trvať až šesť mesiacov, sledovanie pacientov má pokračovať počas celého tohto obdobia. Ak sa u pacienta rozvinie závažná infekcia alebo sepsa, ďalšia liečba Remicade sa nesmie podať.

Zvýšená opatrnosť je potrebná, keď sa použitie Remicade zvažuje u pacientov s chronickou infekciou alebo s opakovanými infekciami v anamnéze, vrátane súbežnej imunosupresívnej liečby. Pacientov treba poučiť a je potrebné sa vyhýbať potenciálnym rizikovým faktorom pre infekcie.

Tumor nekrotizujúci faktor alfa (TNF<sub>α</sub>) sprostredkúva zápal a moduluje bunkové imunitné odpovede. Experimentálne údaje ukazujú, že TNF<sub>α</sub> je nevyhnutný pri odstraňovaní vnútrobunkových infekcií. Klinická skúsenosť ukazuje, že u niektorých pacientov liečených infliximabom, je obrana hostiteľa proti infekcii oslabená.

Je potrebné poznamenať, že supresia TNF<sub>α</sub> môže maskovať príznaky infekcie, ako je horúčka. Veľmi dôležité je včasné rozpoznanie atypických klinických príznakov závažných infekcií a typických klinických príznakov zriedkavých alebo nezvyčajných infekcií, aby sa minimalizovalo oneskorenie stanovenia diagnózy a liečby.

Pacienti používajúci blokátory TNF sú na závažné infekcie náchylnejší.

U pacientov liečených infliximabom sa pozorovali tuberkulóza, bakteriálne infekcie, vrátane sepsy, a pneumónie, invazívne mykotické, vírusové a iné oportúnne infekcie. Niektoré z týchto infekcií boli fatálne; najčastejšie hlásené oportúnne infekcie s hodnotou mortality > 5 % zahŕňajú pneumocystózu, kandidózu, listeriózu a aspergilózu.

Pacienti, u ktorých sa vyvinula nová infekcia počas liečby Remicade, majú byť starostlivo sledovaní a majú podstúpiť kompletne diagnostické vyšetrenie. Podávanie Remicade sa má prerušiť, ak sa u pacienta vyvinie nová závažná infekcia alebo sepsa, a má sa začať vhodná antimikrobiálna alebo antimykotická liečba, pokiaľ nie je infekcia pod kontrolou.

#### *Tuberkulóza*

U pacientov dostávajúcich Remicade sa hlásili prípady aktívnej tuberkulózy. Treba poukázať na to, že vo väčšine týchto hlásení bola tuberkulóza extrapulmonálna, prebiehajúca buď ako lokálne alebo ako diseminované ochorenie.

Predtým, ako sa začne s liečbou Remicade, musia byť všetci pacienti vyhodnotení tak na aktívnu, ako aj na neaktívnu („latentnú“) tuberkulózu. Toto vyhodnotenie má zahŕňať detailnú anamnézu s osobnou anamnézou tuberkulózy alebo možného predchádzajúceho kontaktu s tuberkulózou a predchádzajúcu a/alebo súčasnú imunosupresívnu liečbu. U všetkých pacientov sa majú urobiť vhodné skríningové testy (napr. tuberkulínový kožný test, RTG hrudníka a/alebo test uvoľňovania interferónu gama, Interferon Gamma Release Assay) (možno aplikovať miestne odporúčania). Odporúča sa, aby sa vykonanie týchto testov zaznamenalo do karty s pripomienkami pre pacienta. Upozorňujeme predpisujúcich na riziko falošne negatívnych výsledkov tuberkulínových kožných testov, zvlášť u pacientov ťažko chorých alebo imunokompromitovaných.

Ak sa diagnostikuje aktívna tuberkulóza, liečba Remicade sa nesmie začať (pozri časť 4.3).

Ak je podozrenie na latentnú tuberkulózu, treba to konzultovať s lekárom s odbornosťou v liečbe tuberkulózy. Vo všetkých situáciách popísaných nižšie sa má veľmi starostlivo zvážiť pomer prínosu a rizika liečby Remicade.

Ak sa diagnostikuje neaktívna („latentná“) tuberkulóza, musí sa, predtým ako sa iniciuje liečba Remicade, začať s antituberkulóznou liečbou latentnej tuberkulózy, a táto liečba má byť v zhode s miestnymi odporúčaniami.

U pacientov, ktorí majú niekoľko rizikových faktorov alebo významné rizikové faktory pre vznik tuberkulózy a majú negatívny test na latentnú tuberkulózu, sa musí predtým, ako sa iniciuje liečba Remicade, zvážiť antituberkulóznou liečba.

Použitie antituberkulózneho liečiva sa má tiež zvážiť predtým, ako sa iniciuje liečba Remicade u pacientov s latentnou alebo aktívnou tuberkulózou v anamnéze, u ktorých nemožno potvrdiť postačujúci priebeh liečby.

Niektoré prípady aktívnej tuberkulózy sa hlásili u pacientov liečených Remicade počas liečby latentnej tuberkulózy alebo po nej.

Všetci pacienti majú byť informovaní o tom, že musia vyhľadať lekársku pomoc, ak sa u nich počas liečby alebo po liečbe Remicade objavia prejavy/príznaky, ktoré pripomínajú tuberkulózu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/úbytok telesnej hmotnosti, zvýšená teplota).

#### *Invazívne mykotické infekcie*

U pacientov liečených Remicade je potrebné myslieť na invazívne mykotické infekcie, ako je aspergilóza, kandidóza, pneumocystóza, histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza, ak sa u nich vyvinie závažné systémové ochorenie. Pri vyšetrení týchto pacientov sa má v ranom štádiu konzultovať s odborníkom v diagnostike a liečbe invazívnych mykotických infekcií. Invazívne mykotické infekcie sa môžu prejavovať skôr ako diseminované než lokalizované ochorenie a testovanie na antigény a protilátky môže byť u niektorých pacientov s aktívnou infekciou negatívne. Kým prebieha vypracovanie diagnózy, má sa zvážiť vhodná empirická antimykotická liečba s prihliadnutím na riziko závažnej mykotickej infekcie a riziká antimykotickej liečby.



U pacientov, ktorí žili alebo cestovali do oblastí, kde sú invazívne mykotické infekcie ako histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza endemické, sa majú starostlivo zväžiť prínosy a riziká liečby Remicade pred začatím liečby Remicade.

#### *Fistulizujúca Crohnova choroba*

U pacientov s fistulizujúcou Crohnovou chorobou s akútnymi hnisavými fistulami sa nesmie začínať s liečbou Remicade dovtedy, kým sa nevytlúči zdroj možnej infekcie, zvlášť absces (pozri časť 4.3).

#### Reaktivácia hepatitídy B (HBV)

Reaktivácia hepatitídy B sa objavila u pacientov liečených TNF-antagonistom vrátane infliximabu, ktorí sú chronickými nositeľmi tohto vírusu. Niektoré prípady mali fatálne následky.

Pred začatím liečby Remicade majú byť pacienti testovaní na infekciu HBV. Pacientom s pozitívnym testom na infekciu HBV sa odporúča konzultácia s lekárom s odbornosťou na liečbu hepatitídy B. Nositeľov HBV, ktorí vyžadujú liečbu Remicade, je potrebné starostlivo sledovať, či sa u nich nevyvíjajú prejavy a príznaky aktívnej HBV infekcie, a to počas celej liečby a niekoľko mesiacov po jej skončení. Nie sú dostupné dostatočné informácie o liečbe pacientov, ktorí sú nositeľmi HBV a dostávajú antivírusovú liečbu v kombinácii s TNF-antagonistom, aby sa zabránilo reaktivácii HBV. U pacientov, u ktorých došlo k reaktivácii HBV, je potrebné liečbu Remicade prerušiť a má sa začať s účinnou antivírusovou liečbou s príslušnou podpornou liečbou.

#### Hepatobiliárne udalosti

Počas skúseností s Remicade po jeho uvedení na trh sa pozorovali prípady žltacky a neinfekčnej hepatitídy, niektoré s črtami autoimunitnej hepatitídy. Vyskytli sa ojedinelé prípady zlyhania pečene, ktoré viedli k transplantácii pečene alebo k úmrtiu. U pacientov s príznakmi alebo prejavmi poruchy funkcie pečene musí byť vyhodnotená prítomnosť dôkazov poškodenia pečene. Ak sa objaví žltacka a/alebo zvýšenia ALT  $\geq 5$ -násobku hornej hranice normálu, podávanie Remicade sa má ukončiť a abnormalita sa má dôkladne vyšetriť.

#### Súčasné podávanie inhibítora TNF-alfa a anakinry

V klinických štúdiách so súčasným používaním anakinry a ďalšieho blokátora TNF $\alpha$ , etanerceptu, sa pozorovali závažné infekcie a neutropénia so žiadnym ďalším klinickým prínosom v porovnaní s použitím etanerceptu samotného. Vzhľadom k povahe nežiaducich reakcií, pozorovaných pri kombinovanej liečbe s etanerceptom a anakinrou, kombinácia s anakinrou a inými blokátormi TNF $\alpha$  môže mať podobné toxické účinky. Preto sa kombinácia Remicade a anakinry neodporúča.

#### Súčasné podávanie inhibítora TNF-alfa a abataceptu

Klinické štúdie so súčasným podávaním TNF-antagonistov a abataceptu sa spájali so zvýšeným rizikom infekcií vrátane závažných infekcií v porovnaní so samotnými TNF-antagonistami, bez zvýšeného klinického prospechu. Kombinácia Remicade a abataceptu sa neodporúča.

#### Súčasné podávanie s inými biologickými liečivami

Existujú nedostatočné informácie týkajúce sa súčasného používania infliximabu s inými biologickými liečivami používanými na liečbu rovnakých ochorení ako infliximab. Súčasné používanie infliximabu s týmito biologickými liečivami sa neodporúča vzhľadom na možnosť zvýšeného rizika vzniku infekcie a iných potenciálnych farmakologických interakcií.

#### Zámena jednotlivých biologických DMARD

Pri prechode z jedného biologického liečiva na iné sa má postupovať s opatrnosťou a pacienti majú byť naďalej monitorovaní, pretože prekryvanie biologického účinku môže ďalej zvyšovať riziko vzniku nežiaducich reakcií vrátane infekcie.

#### Očkovania

Ak je to možné, odporúča sa, aby boli u všetkých pacientov načas vykonané všetky očkovania v súlade s platnými nariadeniami týkajúcimi sa očkovaní, a to ešte pred začatím liečby Remicade. Pacienti liečení infliximabom môžu dostať súbežné očkovania s výnimkou živých vakcín (pozri časti 4.5 a 4.6).

V podskupine 90 dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou v štúdiu ASPIRE dosiahol účinné dvojnásobné zvýšenie titrov pri polyvalentnej pneumokokovej vakcíne v každej liečebnej skupine podobný podiel pacientov (metotrexát plus: placebo [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] alebo 6 mg/kg Remicade [n = 46]), čo naznačuje, že Remicade neinteragoval s humorálnymi imunitnými odpoveďami nezávislými na T-bunkách. Štúdie z publikovanej literatúry pri rôznych indikáciách (napr. reumatoidná artritída, psoriáza, Crohnova choroba) však naznačujú, že neživé vakcíny podané počas anti-TNF liečob, vrátane Remicade, môžu vyvolať nižšiu imunitnú odpoveď v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali anti-TNF liečbu.

#### Živé vakcíny/infekčné látky na terapeutické účely

U pacientov, ktorí dostávajú anti-TNF liečbu sú dostupné obmedzené údaje týkajúce sa odpovede na vakcináciu živými vakcínami alebo sekundárneho prenosu infekcie živými vakcínami. Použitie živých vakcín môže viesť k vzniku klinických infekcií vrátane diseminovaných infekcií. Súbežné podávanie živých vakcín s Remicade sa neodporúča.

#### Vystavenie dojčiat *in utero*

U dojčiat vystavených infliximabu *in utero* sa po podaní BCG vakcíny po narodení hlásilo úmrtie v dôsledku diseminovanej infekcie Bacillus Calmette-Guérin (BCG). S podaním živých vakcín dojčiatom vystaveným infliximabu *in utero* sa odporúča počkať 12 mesiacov po narodení. Ak sú hladiny infliximabu v sére dojčaťa nedetegovateľné alebo bolo podávanie infliximabu obmedzené na prvý trimester gravidity, podanie živej vakcíny je možné zvážiť v skoršom čase, pokiaľ existuje jasný klinický prínos pre jednotlivé dojča (pozri časť 4.6).

#### Vystavenie dojčiat cez materské mlieko

Podanie živej vakcíny dojčenému dieťaťu počas toho, ako matka dostáva infliximab, sa neodporúča, pokiaľ nie sú hladiny infliximabu v sére dojčaťa nedetegovateľné (pozri časť 4.6).

#### Infekčné látky na terapeutické účely

Iné použitia infekčných látok na terapeutické účely, ako sú napr. atenuované baktérie (napr. BCG na instiláciu do močového mechúra na liečbu rakoviny) môžu viesť ku vzniku klinických infekcií vrátane diseminovaných infekcií. Odporúča sa, aby sa infekčné látky na terapeutické účely nepodávali súbežne s Remicade.

#### Autoimunitné procesy

Anti-TNF liečbou vyvolaný relatívny deficit TNF $\alpha$  môže viesť k iniciácii autoimunitného procesu. Ak sa u pacienta po liečbe Remicade vyvinú príznaky pripomínajúce lupusu podobný syndróm a ak má pacient pozitívne protilátky proti dvojláčkovej DNA, ďalšia liečba Remicade sa nesmie podať (pozri časť 4.8).

#### Neurologické udalosti

Použitie blokátorov TNF vrátane infliximabu sa spájalo s prípadmi nového výskytu alebo exacerbácie klinických príznakov a/alebo rádiografického dôkazu demyelinizačných porúch centrálného nervového systému, vrátane roztrúsenej sklerózy a periférnych demyelinizačných porúch, vrátane Guillainov-Barrého syndrómu. U pacientov s už existujúcimi alebo nedávno diagnostikovanými demyelinizačnými poruchami sa majú pred začatím liečby Remicade starostlivo zvážiť prínosy a riziká anti-TNF liečby. Ak sa tieto poruchy vyvinú, má sa zvážiť vysadenie liečby Remicade.

#### Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V kontrolovaných častiach klinických štúdií s blokátormi TNF sa medzi pacientmi, ktorí dostávali blokátor TNF, pozorovalo viac prípadov malignít, vrátane lymfómov, ako u pacientov v kontrolnej skupine. Počas klinických štúdií s Remicade vo všetkých schválených indikáciách bola incidencia lymfómov u pacientov liečených Remicade vyššia, ako sa očakáva v bežnej populácii; výskyt lymfómov bol však zriedkavý. V súbore po uvedení lieku na trh sa hlásili prípady leukémie u pacientov liečených antagonistami TNF. U pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhotrvajúcim, vysoko aktívnym zápalovým ochorením je zvýšený dôvod rizika vzniku lymfómov a leukémie, čo komplikuje odhad rizika.

V prieskumnej klinickej štúdií hodnotiacej používanie Remicade u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) bolo u pacientov liečených Remicade v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine hlásených viac malignít. Všetci pacienti mali v anamnéze intenzívne fajčenie. Pri zvažovaní liečby u pacientov so zvýšeným rizikom vývoja malignity z dôvodu silného fajčenia je potrebná zvýšená opatrnosť.

Podľa dnešných vedomostí nemožno u pacientov liečených blokátormi TNF vylúčiť riziko vzniku lymfómov alebo iných malignít (pozri časť 4.8). Keď sa zvažuje liečba s blokátormi TNF u pacientov s malignitou v anamnéze alebo pokračovanie liečby u pacientov, u ktorých sa vyvinula malignita, je potrebná zvýšená opatrnosť.

Opatrnosť je potrebná aj u pacientov so psoriázou a extenzívnou imunosupresívnou liečbou alebo predĺženou PUVA liečbou v anamnéze.

Malignity, niektoré fatálne, sa hlásili u detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do veku 22 rokov) liečených blokátormi TNF (začatie liečby vo veku  $\leq 18$  rokov) vrátane Remicade v skupine po uvedení lieku na trh. Približne polovica týchto prípadov boli lymfómy. Ďalšie prípady predstavovali rôzne druhy iných malignít a zahŕňali zriedkavé malignity zvyčajne súvisiace s imunosupresiou. Riziko rozvoja malignít u pacientov liečených blokátormi TNF nemožno vylúčiť.

Po uvedení na trh sa hlásili prípady hepatosplenického T-bunkového lymfómu (hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTCL) u pacientov liečených blokátormi TNF vrátane infliximabu. Tento zriedkavý typ T-bunkového lymfómu má veľmi agresívny priebeh ochorenia a je zvyčajne smrteľný. Takmer všetci pacienti sa liečili AZA alebo 6-MP súbežne s blokátormi TNF alebo bezprostredne pred ním. Prevažná väčšina prípadov s Remicade sa vyskytla u pacientov s Crohnovou chorobou alebo ulceróznou kolitídou a väčšina sa hlásila u dospievajúcich a mladých dospelých mužov. Potenciálne riziko kombinácie AZA alebo 6-MP s Remicade sa má starostlivo zvážiť. Riziko rozvoja hepatosplenického T-bunkového lymfómu u pacientov liečených Remicade nemožno vylúčiť (pozri časť 4.8).

U pacientov liečených blokátormi TNF vrátane Remicade sa hlásil výskyt melanómu a karcinómu z Merkelových buniek (pozri časť 4.8). Odporúča sa vykonávať pravidelné vyšetrenie kože, najmä u pacientov s rizikovými faktormi pre vznik rakoviny kože.

V retrospektívnej populačnej kohortnej štúdií s údajmi zo Švédskych národných zdravotných registrov sa zistila zvýšená incidencia rakoviny krčka maternice u žien s reumatoidnou artritídou liečených infliximabom v porovnaní s pacientkami, ktoré sa predtým neliečili biologickými liekmi, alebo s bežnou populáciou vrátane tých vo veku nad 60 rokov. U žien liečených Remicade vrátane tých vo veku nad 60 rokov sa má pokračovať v pravidelných vyšetreniach.

Všetci pacienti s ulceróznou kolitídou a so zvýšeným rizikom dysplázie alebo karcinómu hrubého čreva (napríklad pacienti s dlhoročnou ulceróznou kolitídou alebo primárnou sklerotizujúcou cholangitídou) alebo s dyspláziou alebo karcinómom hrubého čreva v anamnéze musia byť v pravidelných intervaloch vyšetrení, či u nich nie je prítomná dysplázia a to pred začatím liečby a v priebehu choroby. Toto vyšetrenie má zahŕňať kolonoskopiu a biopsie v súlade s miestnymi odporúčaniami. Súčasné údaje nenaznačujú, že liečba infliximabom ovplyvňuje riziko vývoja dysplázie alebo karcinómu hrubého čreva (pozri časť 4.8).

Pretože možnosť zvýšeného rizika vývoja rakoviny u pacientov s novodiagnostikovanou dyspláziou liečených Remicade nebola preukázaná, lekár má starostlivo zhodnotiť riziko a prínosy pokračovania v liečbe pre individuálneho pacienta.

#### Zlyhávanie srdca

Remicade sa má použiť s opatrnosťou u pacientov s miernym zlyhávaním srdca (NYHA trieda I/II). Pacienti, u ktorých sa rozvinú nové alebo zhoršené príznaky zlyhávanie srdca, majú byť dôkladne sledovaní a podávanie Remicade nesmie pokračovať (pozri časti 4.3 a 4.8).

### Hematologické reakcie

U pacientov, ktorí dostávali blokátory TNF, vrátane Remicade, sa hlásili pancytopenia, leukopénia, neutropénia a trombocytopenia. Všetci pacienti majú byť upozornení na potrebu okamžite vyhľadať lekársku pomoc, ak sa u nich rozvinú prejavy a príznaky naznačujúce dyskrázie krvi (napr. pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť). Ukončenie liečby Remicade sa má zväziť u pacientov s potvrdenými významnými hematologickými abnormalitami.

### Iné

Skúsenosti ohľadom bezpečnosti liečby Remicade u pacientov, ktorí podstúpili chirurgické zákroky vrátane artroplastiky, sú obmedzené. Ak sa plánuje chirurgický zákrok, má sa zväziť dlhý polčas infliximabu. Pacient, ktorý počas liečby Remicade potrebuje chirurgický zákrok, má byť pozorne sledovaný kvôli infekciám a majú sa vykonať náležité opatrenia.

Neodpovedanie na liečbu pri Crohnovej chorobe môže poukazovať na prítomnosť fixných fibrotických striktúr, ktoré si môžu vyžadovať chirurgickú liečbu. Neexistuje dôkaz, ktorý by naznačoval, že infliximab zhoršuje alebo spôsobuje fibrotické striktúry.

### Osobitné skupiny

#### *Staršie osoby*

U pacientov vo veku 65 rokov a starších liečených Remicade bol vyšší výskyt závažných infekcií ako u pacientov mladších ako 65 rokov. Niektoré z nich mali fatálny koniec. Pri liečbe starších pacientov je potrebná mimoriadna pozornosť v súvislosti s rizikom infekcie (pozri časť 4.8).

### Pediatrická populácia

#### Infekcie

V klinických štúdiách boli infekcie hlásené vo väčšej miere u pediatrických pacientov v porovnaní s dospelými pacientmi (pozri časť 4.8).

#### Očkovania

Ak je to možné, odporúča sa, aby boli u pediatrických pacientov načas vykonané všetky očkovania v súlade s platnými nariadeniami týkajúcimi sa očkovaní, a to ešte pred začatím liečby Remicade. Pediatrickí pacienti liečení infliximabom môžu dostať súbežné očkovania s výnimkou živých vakcín (pozri časti 4.5 a 4.6).

### Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

Po uvedení lieku na trh sa u detí, dospievajúcich a mladších dospelých (do 22 rokov veku) liečených blokátormi TNF (iniciačná liečba  $\leq$  18 rokov veku), vrátane Remicade hlásili malignity, niektoré fatálne. Približne polovica prípadov boli lymfómy. Ostatné prípady predstavovali množstvo rozdielnych malignít a zahŕňali zriedkavé malignity zvyčajne spojené s imunosupresiou. Riziko rozvoja malignít u detí a dospievajúcich liečených blokátormi TNF nemožno vylúčiť.

Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených blokátormi TNF vrátane infliximabu hlásili prípady hepatosplenického T-bunkového lymfómu. Tento zriedkavý typ T-bunkového lymfómu má veľmi agresívny priebeh a je zvyčajne smrteľný. Takmer všetci pacienti sa liečili AZA alebo 6-MP súbežne s blokátorom TNF alebo bezprostredne pred ním. Prevažná väčšina prípadov s Remicade sa objavila u pacientov s Crohnovou chorobou alebo ulceróznou kolitídou a väčšina bola hlásená u dospievajúcich alebo mladších dospelých mužov. Potenciálne riziko kombinácie AZA alebo 6-MP a Remicade sa má starostlivo zväziť. Riziko vzniku hepatosplenického T-bunkového lymfómu u pacientov liečených Remicade nemožno vylúčiť (pozri časť 4.8).

### Obsah sodíka

Remicade obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Remicade sa však riedi infúznym roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). To sa má vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka (pozri časť 6.6).

## 4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Ukazuje sa, že u pacientov s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou a Crohnovou chorobou súčasné užívanie metotrexátu a iných imunomodulátorov redukuje tvorbu protilátok proti infliximabu a zvyšuje jeho plazmatické koncentrácie. Výsledky sú však neisté z dôvodu obmedzení metód používaných na analýzu infliximabu a protilátok proti nemu v sére.

Nezdá sa, že by kortikosteroidy ovplyvňovali farmakokinetiku infliximabu v klinicky významnej miere.

Kombinácia Remicade s inými biologickými liečivami používanými na liečbu rovnakých ochorení ako Remicade, vrátane anakinry a abataceptu, sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Odporúča sa, aby sa živé vakcíny nepodávali súbežne s Remicade. Tiež sa odporúča nepodávať živé vakcíny dojčatám vystaveným infliximabu *in utero* počas 12 mesiacov po narodení. Ak sú hladiny infliximabu v sére dojčťa nedetegovateľné alebo bolo podávanie infliximabu obmedzené na prvý trimester gravidity, podanie živej vakcíny je možné zvážiť v skoršom čase, pokiaľ existuje jasný klinický prínos pre jednotlivé dojča (pozri časť 4.4).

Podanie živej vakcíny dojčenému dieťaťu počas toho, ako matka dostáva infliximab, sa neodporúča, pokiaľ nie sú hladiny infliximabu v sére dojčťa nedetegovateľné (pozri časti 4.4 a 4.6).

Odporúča sa, aby sa infekčné látky na terapeutické účely nepodávali súbežne s Remicade (pozri časť 4.4).

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku majú počas používania Remicade zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby zabránili počatiu a majú pokračovať v jej používaní najmenej 6 mesiacov po poslednom podaní Remicade.

### Gravidita

Mierny počet prospektívne zachytených gravidít vystavených infliximabu so známymi výsledkami končiacich pôrodom živého plodu, vrátane približne 1 100 gravidít vystavených v priebehu prvého trimestra, nenaznačuje zvýšenie miery malformácií u novorodencov.

Na základe observačnej štúdie zo Severnej Európy sa u žien vystavených počas gravidity infliximabu (s imunomodulátormi/kortikosteroidmi alebo bez nich, 270 gravidít) pozorovalo zvýšené riziko (OR, 95% IS; p-hodnota) cisárskeho rezu (1,50, 1,14-1,96; p = 0,0032), predčasného pôrodu (1,48, 1,05-2,09; p = 0,024), menšieho dieťaťa na svoj gestačný vek (2,79, 1,54-5,04; p = 0,0007) a nízkej pôrodnej hmotnosti (2,03, 1,41-2,94; p = 0,0002) v porovnaní so ženami vystavenými len imunomodulátorom a/alebo kortikosteroidom (6 460 gravidít). Možný príspevok expozície infliximabu a/alebo závažnosti základného ochorenia k týmto výsledkom ostáva nejasný.

Pretože infliximab inhibuje TNF $\alpha$ , ak sa podáva počas gravidity, mohol by ovplyvniť normálne imunitné odpovede novorodenca. V štúdií skúmajúcej vývojovú toxicitu na myšiach s použitím analógnej protilátky, ktorá selektívne inhibuje funkčnú aktivitu myšieho TNF $\alpha$ , nič nepoukazovalo na toxicitu pre matku, embryotoxicitu alebo teratogenitu (pozri časť 5.3).

Dostupná klinická skúsenosť je obmedzená. Infliximab sa má počas gravidity používať len ak je to opodstatnené.

Infliximab prechádza placentou a bol zistený v sére dojčiat až 12 mesiacov po narodení. Po vystavení infliximabu *in utero* môže byť u týchto dojčiat zvýšené riziko infekcie vrátane závažnej diseminovanej

infekcie, ktorá môže byť fatálna. Podávanie živých vakcín (napr. BCG vakcíny) dojčatám vystaveným infliximabu *in utero* sa neodporúča počas 12 mesiacov po narodení (pozri časti 4.4 a 4.5). Ak sú hladiny infliximabu v sére dojčatá nedetegovateľné alebo bolo podávanie infliximabu obmedzené na prvý trimester gravidity, podanie živej vakcíny je možné zvážiť v skoršom čase, pokiaľ existuje jasný klinický prínos pre jednotlivé dojča. Hlásili sa tiež prípady agranulocytózy (pozri časť 4.8).

#### Dojčenie

Obmedzené množstvo údajov z publikovanej literatúry naznačuje, že v ľudskom mlieku boli detegované nízke hladiny infliximabu v koncentráciách až do 5 % hladiny v sére matky. Infliximab bol detegovaný v sére dojčiat aj po vystavení infliximabu cez materské mlieko. Zatiaľ čo sa očakáva, že systémová expozícia dojčeného dieťaťa bude nízka z dôvodu rozsiahlej degradácie infliximabu v gastrointestinálnom trakte, podanie živých vakcín dojčenému dieťaťu počas toho, ako matka dostáva infliximab, sa neodporúča, pokiaľ nie sú hladiny infliximabu v sére dojčatá nedetegovateľné. Použitie infliximabu sa môže zvážiť počas dojčenia.

#### Fertilita

Nie sú dostatočné predklinické údaje na vytvorenie záverov o účinkoch infliximabu na fertilitu a celkovú reprodukčnú schopnosť (pozri časť 5.3).

### **4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Remicade môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní Remicade sa môže objaviť závrat (pozri časť 4.8).

### **4.8 Nežiaduce účinky**

#### **Súhrn bezpečnostného profilu**

Najčastejšou nežiaducou liekovou reakciou (adverse drug reaction, ADR) hlásenou v klinických skúšaníach bola infekcia horných dýchacích ciest vyskytujúca sa u 25,3 % pacientov liečených infliximabom v porovnaní so 16,5 % pacientov v kontrolnej skupine. Najzávažnejšie ADR spojené s používaním blokátorov TNF, ktoré boli hlásené pri Remicade, zahŕňajú reaktiváciu HBV, kongestívne srdcové zlyhávanie (congestive heart failure, CHF), závažné infekcie (vrátane sepsy, oportúnných infekcií a TBC), sérovú chorobu (oneskorené reakcie z precitlivenosti), hematologické reakcie, systémový lupus erythematosus/lupusu podobný syndróm, demyelinizačné ochorenia, hepatobiliárne udalosti, lymfóm, HSTCL, leukémiu, karcinóm z Merkelových buniek, melanóm, malignity v pediatrickej populácii, sarkoidózu/reakciu podobnú sarkoidu, intestinálny alebo perianálny absces (pri Crohrovej chorobe) a závažné reakcie na infúziu (pozri časť 4.4).

#### **Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií**

Tabuľka 1 uvádza ADR podľa skúseností z klinických štúdií ako aj nežiaduce reakcie, niektoré s fatálnymi následkami, hlásenými po uvedení na trh. V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie vymenované pod hlavičkami frekvencií výskytu s použitím nasledovných kategórií: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

**Tabuľka 1**  
**Nežiaduce účinky v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh**

Infekcie a nákazy	Veľmi časté: vírusová infekcia (napr. chrípka, herpesová infekcia)
	Časté: bakteriálne infekcie (napr. sepsa, celulitída, absces)
	Menej časté: tuberkulóza, mykotické infekcie (napr. kandidóza, onychomykóza)

	<p>Zriedkavé: meningitída, oportúnne infekcie (ako sú invazívne mykotické infekcie [pneumocystóza, histoplazmóza, aspergilóza, kokcidioidomykóza, kryptokokóza, blastomykóza], bakteriálne infekcie [atypické mykobakteriálne, listerióza, salmonelóza] a vírusové infekcie [cytomegalovírus]), parazitické infekcie, reaktivácia hepatitídy B</p> <p>Neznáme: prielomová infekcia spôsobená vakcínou (po vystavení infliximabu <i>in utero</i>)*</p>
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	<p>Zriedkavé: lymfóm, non-Hodgkinov lymfóm, Hodgkinova choroba, leukémia, melanóm, rakovina krčka maternice</p> <p>Neznáme: hepatosplenický T-bunkový lymfóm (predovšetkým u dospievajúcich a mladých dospelých mužov s Crohnovou chorobou alebo ulceróznou kolitídou), karcinóm z Merkelových buniek, Kaposiho sarkóm</p>
Poruchy krvi a lymfatického systému	<p>Časté: neutropénia, leukopénia, anémia, lymfadenopatia</p> <p>Menej časté: trombocytopénia, lymfopénia, lymfocytóza</p> <p>Zriedkavé: Agranulocytóza (vrátane dojčiat vystavených infliximabu <i>in utero</i>), trombotická trombocytopenická purpura, pancytopénia, hemolytická anémia, idiopatická trombocytopenická purpura</p>
Poruchy imunitného systému	<p>Časté: symptóm respiračnej alergie</p> <p>Menej časté: anafylaktická reakcia, lupusu podobný syndróm, sérová choroba alebo sérovej chorobe podobná reakcia</p> <p>Zriedkavé: anafylaktický šok, vaskulitída, reakcia podobná sarkoidu</p>
Poruchy metabolizmu a výživy	<p>Menej časté: dyslipidémia</p>
Psychické poruchy	<p>Časté: depresia, nespavosť</p> <p>Menej časté: amnézia, agitácia, zmätenosť, somnolencia, nervozita</p> <p>Zriedkavé: apatia</p>
Poruchy nervového systému	<p>Veľmi časté: bolesť hlavy</p> <p>Časté: vertigo, závrat, hypestézia, parestézia</p> <p>Menej časté: záchvat kŕčov, neuropatia</p> <p>Zriedkavé: transverzná myelitída, demyelinizačné ochorenia centrálného nervového systému (ochorenie podobné roztrúsenej skleróze a neuritída optického nervu), periférne demyelinizačné poruchy (ako sú Guillainov-Barrého syndróm, chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia a multifokálna motorická neuropatia)</p> <p>Neznáme: cerebrivaskulárne príhody v úzkej časovej spojitosti s infúziou</p>
Poruchy oka	<p>Časté: konjunktivitída</p> <p>Menej časté: keratitída, periorbitálny edém, hordeolum</p> <p>Zriedkavé: endoftalmitída</p> <p>Neznáme: prechodná strata videnia vyskytujúca sa počas infúzie alebo do 2 hodín po nej</p>
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<p>Časté: tachykardia, palpitácie</p> <p>Menej časté: zlyhávanie srdca (nový nástup alebo zhoršenie), arytmia, synkopa, bradykardia</p> <p>Zriedkavé: cyanóza, perikardiálny výpotok</p>

	Neznáme: ischémia myokardu/infarkt myokardu
Poruchy ciev	<p>Časté: hypotenzia, hypertenzia, ekchymóza, návaly horúčavy, sčervenanie</p> <p>Menej časté: periférna ischémia, tromboflebitída, hematóm</p> <p>Zriedkavé: zlyhanie cirkulácie, petéchia, vazospazmus</p>
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	<p>Veľmi časté: infekcia horných dýchacích ciest, sinusitída</p> <p>Časté: infekcia dolných dýchacích ciest (napr. bronchitída, pneumónia), dýchavičnosť, epistaxa</p> <p>Menej časté: edém pľúc, bronchospazmus, pleuritída, pleurálny výpotok</p> <p>Zriedkavé: intersticiálne ochorenie pľúc (vrátane náhleho progresívneho ochorenia, fibrózy pľúc a pneumonitídy)</p>
Poruchy gastrointestinálneho traktu	<p>Veľmi časté: bolesť brucha, nauzea</p> <p>Časté: gastrointestinálne krvácanie, hnačka, dyspepsia, gastroezofágový reflux, zápcha</p> <p>Menej časté: intestinálna perforácia, intestinálna stenóza, divertikulitída, pankreatitída, cheilitída</p>
Poruchy pečene a žľových ciest	<p>Časté: abnormálna funkcia pečene, zvýšené transaminázy</p> <p>Menej časté: hepatitída, hepatocelulárne poškodenie, cholecystitída</p> <p>Zriedkavé: autoimunitná hepatitída, žltacka</p> <p>Neznáme: zlyhanie pečene</p>
Poruchy kože a podkožného tkaniva	<p>Časté: nová alebo zhoršená psoriáza vrátane pustulárnej psoriázy (najmä palmárna/plantárna), žihľavka, vyrážka, svrbenie, hyperhidróza, suchá koža, mykotická dermatitída, ekzém, alopecia</p> <p>Menej časté: bulózna erupcia, seborea, rozacea, kožný papilóm, hyperkeratóza, abnormálna pigmentácia kože</p> <p>Zriedkavé: toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, furunkulóza, lineárna IgA bulózna dermatóza (linear IgA bullous dermatosis, LABD), akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP), lichenoidné reakcie</p> <p>Neznáme: zhoršenie príznakov dermatomyozitídy</p>
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	<p>Časté: artralgia, myalgia, bolesť chrbta</p>
Poruchy obličiek a močových ciest	<p>Časté: infekcia močových ciest</p> <p>Menej časté: pyelonefritída</p>
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	<p>Menej časté: vaginitída</p>
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	<p>Veľmi časté: reakcia súvisiaca s infúziou, bolesť</p> <p>Časté: bolesť na hrudníku, únava, horúčka, reakcia v mieste injekcie, triaška, edém</p> <p>Menej časté: zhoršené hojenie rán</p>



Zriedkavé: granulomatózna lézia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia
Menej časté: pozitívne autoprotilátky, zvýšenie telesnej hmotnosti <sup>1</sup>
Zriedkavé: abnormálny faktor komplementu

\* vrátane bovinnej tuberkulózy (diseminovaná BCG infekcia), pozri časť 4.4.

<sup>1</sup> V 12. mesiaci kontrolovaného obdobia klinických skúšaní u dospelých bola stredná hodnota zvýšenia telesnej hmotnosti vo všetkých indikáciách 3,50 kg u osôb liečených infliximabom oproti 3,00 kg u osôb, ktoré dostávali placebo. Pri indikáciách zápalových ochorení čreva bola stredná hodnota zvýšenia telesnej hmotnosti u osôb liečených infliximabom 4,14 kg oproti 3,00 kg u osôb, ktoré dostávali placebo a pri reumatologických indikáciách bola stredná hodnota zvýšenia telesnej hmotnosti u osôb liečených infliximabom 3,40 kg oproti 3,00 kg u osôb, ktoré dostávali placebo.

## Popis vybraných nežiaducich liekových reakcií

### Reakcie súvisiace s infúziou

Reakcia súvisiaca s infúziou bola v klinických štúdiách definovaná ako akákoľvek nežiaduca udalosť, ktorá sa objaví počas infúzie alebo v priebehu 1 hodiny po infúzii. V klinických štúdiách fázy III sa reakcia súvisiaca s infúziou vyskytla u 18 % pacientov liečených infliximabom v porovnaní s 5 % pacientov dostávajúcich placebo. Celkovo sa reakcia súvisiaca s infúziou vyskytla u väčšieho percenta pacientov dostávajúcich infliximab v monoterapii v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi infliximab súbežne s imunomodulátormi. Približne 3 % pacientov ukončili liečbu kvôli reakciám súvisiacim s infúziou a všetci pacienti sa uzdravili s použitím liekov alebo bez nich. Zo skupiny pacientov liečených infliximabom, ktorí mali reakciu na infúziu počas obdobia od indukčnej fázy po 6. týždeň, sa u 27 % vyskytla reakcia na infúziu počas udržiavacej fázy v 7. až 54. týždni. Zo skupiny pacientov, ktorí nemali reakciu na infúziu počas indukčnej fázy, sa u 9 % vyskytla reakcia na infúziu počas udržiavacej fázy.

V klinickej štúdii s pacientmi s reumatoidnou artritídou (ASPIRE) boli prvé 3 infúzie podávané v priebehu 2 hodín. U pacientov, u ktorých sa nevyskytli závažné reakcie na infúziu, mohlo byť trvanie ďalších infúzií skrátené na nie menej ako 40 minút. V tomto skúšaní dostalo šesťdesiatšesť percent pacientov (686 z 1 040) najmenej jednu skrátenú infúziu v trvaní 90 minút alebo menej a 44 % pacientov (454 z 1 040) najmenej jednu skrátenú infúziu v trvaní 60 minút alebo menej. U pacientov liečených infliximabom, ktorí dostali aspoň jednu skrátenú infúziu, sa reakcie súvisiace s infúziou objavili u 15 % a závažné reakcie na infúziu u 0,4 % pacientov.

V klinickej štúdii pacientov s Crohnovou chorobou (SONIC) sa vyskytli reakcie súvisiace s infúziou u 16,6 % (27/163) pacientov dostávajúcich infliximab v monoterapii, 5 % (9/179) pacientov dostávajúcich infliximab v kombinácii s AZA a 5,6 % (9/161) pacientov dostávajúcich AZA v monoterapii. U pacienta s infliximabom v monoterapii sa vyskytla jedna závažná reakcia na infúziu (< 1 %).

S podaním Remicade sa spájali, podľa skúseností po uvedení lieku na trh, prípady reakcií podobných anafylaktickým, vrátane laryngeálneho/faryngeálneho edému a ťažkého bronchospazmu, a záchvat kŕčov (pozri časť 4.4).

Hlásili sa prípady prechodnej straty videnia vyskytujúce sa počas infúzie Remicade alebo do 2 hodín po nej. Hlásili sa prípady (niektoré fatálne) ischémie/infarktu myokardu a arytmie, niektoré v úzkej časovej spojitosti s infúziou infliximabu; tiež sa hlásili cerebrovaskulárne príhody v úzkej časovej spojitosti s infúziou infliximabu.

### Reakcie na infúziu po opakovanom podaní Remicade

Klinická štúdia s pacientmi so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou bola navrhnutá tak, aby zhodnotila účinnosť a bezpečnosť dlhodobej udržiavacej liečby oproti opakovanej liečbe s indukčným režimom Remicade (maximálne štyri infúzie v 0., 2., 6. a 14. týždni) po vzplanutí ochorenia. Pacienti neužívali žiadnu súbežnú imunosupresívnu liečbu. V skupine s opakovanou liečbou sa u 4 % (8/219) pacientov objavili závažné reakcie na infúziu oproti < 1 % (1/222) v skupine s udržiavacou liečbou. Väčšina závažných reakcií na infúziu sa vyskytla v priebehu druhej infúzie v 2. týždni. Interval medzi poslednou udržiavacou dávkou a prvou opakovanou indukčnou dávkou bol v rozmedzí 35 - 231 dní. Príznaky zahŕňali dyspnoe, urtikáriu, edém tváre a hypotenziu, no neobmedzovali sa len na ne. Vo

všetkých prípadoch bola liečba Remicade prerušená a/alebo sa začala iná liečba s úplným ústupom prejavov a príznakov.

### Oneskorená precitlivosť

V klinických štúdiách boli oneskorené reakcie z precitlivosti menej časté a vyskytovali sa po obdobiach bez Remicade kratších ako 1 rok. V štúdiách so psoriázou sa reakcie oneskorenej precitlivosti objavovali včasne v priebehu liečby. Prejavy a príznaky zahŕňali myalgiu a/alebo artralgiu s horúčkou a/alebo vyrážkou, pričom u niektorých pacientov sa vyskytlo svrbenie, opuch tváre, ruky alebo pery, dysfágia, urtikária, bolesť hrdla a bolesť hlavy.

Údaje o výskyte oneskorených reakcií z precitlivosti po obdobiach bez Remicade dlhších ako 1 rok sú nedostatočné, ale obmedzené údaje z klinických štúdií naznačujú zvýšené riziko oneskorenej precitlivosti s predlžujúcim sa obdobím bez Remicade (pozri časť 4.4).

V 1-ročnej klinickej štúdií s opakovanými infúziami u pacientov s Crohnovou chorobou (štúdia ACCENT I) bola incidencia reakcií podobných sérovej chorobe 2,4 %.

### Imunogenita

Pacienti, u ktorých sa vytvorili protilátky proti infliximabu, mali vyššiu pravdepodobnosť (približne 2- až 3-násobnú), že sa u nich objavia reakcie súvisiace s infúziou. Zdá sa, že súčasné použitie imunosupresívnych látok redukuje frekvenciu reakcií súvisiacich s infúziou.

V klinických štúdiách, v ktorých sa podávali jednorazové a viacnásobné dávky infliximabu v rozsahu od 1 do 20 mg/kg, sa protilátky proti infliximabu detegovali u 14 % pacientov s akoukoľvek imunosupresívnu liečbou a u 24 % pacientov bez imunosupresívnej liečby. U pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí dostávali odporúčanú opakovanú liečbu dávkovacími režimami s metotrexátom, si 8 % pacientov vytvorilo protilátky proti infliximabu. U pacientov so psoriatickou artritídou, ktorí dostávali 5 mg/kg infliximabu s a bez metotrexátu, sa protilátky objavili celkovo u 15 % pacientov (protilátky sa objavili u 4 % pacientov, ktorí dostávali metotrexát a u 26 % pacientov bez metotrexátu na začiatku liečby). U pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí dostávali udržiavaciu liečbu, sa protilátky proti infliximabu vyskytli celkovo u 3,3 % pacientov dostávajúcich imunosupresíva a u 13,3 % pacientov, ktorí nedostávali imunosupresíva. Výskyt protilátok bol 2- až 3-násobne vyšší u pacientov liečených epizodicky. Kvôli metodologickým obmedzeniam, negatívny test nevylučuje prítomnosť protilátok proti infliximabu. U niektorých pacientov, u ktorých sa vyvinuli vysoké titre protilátok proti infliximabu, boli viditeľné znaky zníženej účinnosti. Približne 28 % pacientov so psoriázou, liečených infliximabom v udržiavacom režime a nedostávajúcich súčasne imunomodulátory, si vytvorilo protilátky proti infliximabu (pozri časť 4.4: „Reakcie na infúziu a precitlivosť“).

### Infekcie

U pacientov liečených Remicade sa pozorovali tuberkulóza, bakteriálne infekcie, vrátane sepsy a pneumónie, invazívne mykotické, vírusové a iné oportúnne infekcie. Niektoré z týchto infekcií boli fatálne; najčastejšie hlásené oportúnne infekcie s mierou mortality > 5 % zahŕňali pneumocystózu, kandidózu, listeriózu a aspergilózu (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách sa na infekciu liečilo 36 % pacientov liečených infliximabom v porovnaní s 25 % pacientov dostávajúcich placebo.

V klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou bola incidencia závažných infekcií vrátane pneumónie vyššia u pacientov liečených infliximabom plus metotrexátom v porovnaní s metotrexátom samotným, a to zvlášť v dávkach 6 mg/kg alebo vyšších (pozri časť 4.4).

Najčastejšou závažnou nežiaducou reakciou v spontánných hláseniach po uvedení lieku na trh sú infekcie. Niektoré z týchto prípadov mali fatálne následky. Takmer 50 % hlásených úmrtí bolo v súvislosti s infekciou. Hlásili sa prípady tuberkulózy, niekedy fatálne, vrátane miliárnej tuberkulózy a tuberkulózy s extrapulmonálnou lokalizáciou (pozri časť 4.4).

### Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V klinických štúdiách s infliximabom, v ktorých bolo liečených 5 780 pacientov, čo predstavovalo 5 494 patientskych rokov, sa zistilo 5 prípadov lymfómov a 26 nelymfómových malignít, v porovnaní so žiadnymi lymfómami a 1 nelymfómovou malignitou u 1 600 pacientov dostávajúcich placebo, reprezentujúcich 941 patientskych rokov.

Počas dlhodobého následného sledovania v rámci klinických štúdií s infliximabom až počas 5 rokov, čo predstavovalo 6 234 patientskych rokov (3 210 pacientov), sa hlásilo 5 prípadov lymfómov a 38 prípadov nelymfómových malignít.

Po uvedení na trh sa hlásili prípady malignít vrátane lymfómov (pozri časť 4.4).

V prieskumnej klinickej štúdií zahŕňajúcej pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CHOCHP, ktorí buď fajčia v súčasnosti, alebo fajčili v minulosti, bolo 157 dospelých pacientov liečených Remicade v dávkach podobných, ako sa používajú pri reumatoidnej artritíde a Crohrovej chorobe. U deviatich z týchto pacientov sa objavili malignity, vrátane jedného lymfómu. Medián trvania sledovania bol 0,8 roka (incidencia 5,7 % [95% IS 2,65 % - 10,6 %]). V kontrolnej skupine 77 pacientov sa hlásila jedna malignita (medián trvania sledovania 0,8 roka; incidencia 1,3 % [95% IS 0,03 % - 7,0 %]). Väčšina malignít sa vytvorila v pľúcach alebo na hlave a krku.

V retrospektívnej populačnej kohortnej štúdií sa zistila zvýšená incidencia rakoviny krčka maternice u žien s reumatoidnou artritídou liečených infliximabom v porovnaní s pacientkami, ktoré sa pred tým neliečili biologickými liekmi, alebo s bežnou populáciou vrátane tých vo veku nad 60 rokov (pozri časť 4.4).

Navyše po uvedení na trh sa hlásili prípady hepatosplenického T-bunkového lymfómu u pacientov liečených Remicade, z ktorých sa prevažná väčšina prípadov vyskytovala pri Crohrovej chorobe a ulceróznej kolitíde a väčšina z pacientov boli dospievajúci alebo mladí dospelí muži (pozri časť 4.4).

### Zlyhávanie srdca

V štúdií II. fázy zameranej na vyhodnotenie účinku Remicade pri CHF sa pozorovala vyššia incidencia mortality spôsobenej zhoršením zlyhávania srdca u pacientov liečených Remicade, zvlášť u tých, ktorí boli liečení dávkou vyššou ako 10 mg/kg (t. j. dvojnásobkom maximálnej schválenej dávky). V tejto štúdií bolo 150 pacientov s CHF triedy NYHA III - IV (ejekčná frakcia ľavej komory  $\leq 35\%$ ) liečených 3 infúziami Remicade v dávke 5 mg/kg, 10 mg/kg alebo placebo počas 6 týždňov. V 38. týždni zomrelo 9 zo 101 pacientov liečených Remicade (2 pri dávke 5 mg/kg a 7 pri dávke 10 mg/kg) oproti jednému úmrtiu medzi 49 pacientmi v skupine s placebo.

Po uvedení lieku na trh sa u pacientov používajúcich Remicade zaznamenali hlásenia zhoršenia srdcového zlyhávania, s identifikovateľnými precipitačnými faktormi a bez nich. Po uvedení lieku na trh sa tiež hlásilo novo vzniknuté zlyhávanie srdca, vrátane zlyhávania srdca u pacientov bez známeho už existujúceho kardiovaskulárneho ochorenia. Niektorí pacienti mali menej ako 50 rokov.

### Hepatobiliárne udalosti

V klinických štúdiách sa pozorovali mierne až stredné zvýšenia ALT a AST u pacientov, ktorí dostávali Remicade, bez progresie do ťažkého poškodenia pečene. Pozorovali sa zvýšené hladiny ALT  $\geq 5$  x horná hranica normálu (HHN) (pozri tabuľku 2). Zvýšenia aminotransferáz sa pozorovali (ALT častejšie ako AST) častejšie u pacientov, ktorí dostávali Remicade, ako v kontrolnej skupine, keď sa Remicade podával v monoterapii, ako aj keď sa použil v kombinácii s inými imunosupresívnymi látkami. Väčšina abnormalít aminotransferáz bola prechodná, avšak u malého počtu pacientov trvalo zvýšenie dlhšie. Vo všeobecnosti boli pacienti, u ktorých sa objavili zvýšenia ALT a AST, asymptomatickí a tieto abnormality sa zmiernili alebo vymizli tak pri pokračovaní alebo po prerušení podávania Remicade, ako aj po modifikácii súbežnej liečby. Počas sledovania po uvedení na trh sa u pacientov dostávajúcich Remicade hlásili prípady žltacky a hepatitídy, niektoré s črtami autoimunitnej hepatitídy (pozri časť 4.4).

**Tabuľka 2**  
**Podiel pacientov v klinických štúdiách so zvýšenou aktivitou ALT**

Indikácia	Počet pacientov <sup>3</sup>		Medián trvania sledovania (týždne) <sup>4</sup>		≥ 3 x HHN		≥ 5 x HHN	
	placebo	infiximab	placebo	infiximab	placebo	infiximab	placebo	infiximab
Reumatoidná artritída <sup>1</sup>	375	1 087	58,1	58,3	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Crohnova choroba <sup>2</sup>	324	1 034	53,7	54,0	2,2 %	4,9 %	0,0 %	1,5 %
Crohnova choroba v pediatrickej populácii	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4 %	N/A	1,5 %
Ulcerózna kolitída	242	482	30,1	30,8	1,2 %	2,5 %	0,4 %	0,6 %
Ulcerózna kolitída v pediatrickej populácii	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7 %	N/A	1,7 %
Ankylozujúca spondylitída	76	275	24,1	101,9	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %
Psoriatická artritída	98	191	18,1	39,1	0,0 %	6,8 %	0,0 %	2,1 %
Plaková psoriáza	281	1 175	16,1	50,1	0,4 %	7,7 %	0,0 %	3,4 %

<sup>1</sup> Pacienti v skupine s placebom dostávali metotrexát, zatiaľ čo pacienti liečení infiximabom dostávali oba lieky, infiximab aj metotrexát.

<sup>2</sup> Pacienti v skupine s placebom v 2 štúdiách Crohnovej choroby fázy III, ACCENT I a ACCENT II, dostali na začiatku štúdie úvodnú dávku 5 mg/kg infiximabu a počas udržiavacej fázy boli nastavení na placebo. Pacienti randomizovaní do skupiny s placebom v udržiavacej fáze s následným prechodom na infiximab sú v rámci analýzy ALT zaradení do skupiny liečenej infiximabom. V skúšaní Crohnovej choroby fázy IIIb, SONIC, dostali pacienti v skupine s placebom AZA 2,5 mg/kg/deň ako aktívnu kontrolu navyše k placebovým infúziám infiximabu.

<sup>3</sup> Počet pacientov, u ktorých sa hodnotili hladiny ALT.

<sup>4</sup> Medián trvania sledovania liečených pacientov.

#### Antinukleárne protilátky (antinuclear antibodies = ANA)/Protilátky proti dvojvláknovej DNA (anti-double-stranded DNA = dsDNA)

V klinických štúdiách sa približne u polovice pacientov liečených infiximabom, ktorí mali pred začatím liečby negatívne ANA, vyvinula pozitívna ANA počas štúdie, v porovnaní s približne päťtinou pacientov dostávajúcich placebo. Protilátky anti-dsDNA sa novo detegovali u približne 17 % pacientov liečených infiximabom v porovnaní s 0 % pacientov dostávajúcich placebo. Pri poslednom hodnotení 57 % pacientov liečených infiximabom zostalo anti-dsDNA pozitívnych. Hlásenia lupusu a lupusu podobných syndrómov však zostávajú menej časté (pozri časť 4.4).

#### Pediatrická populácia

##### Pacienti s juvenilnou reumatoidnou artritídou

Remicade sa skúmal v klinickej štúdiu u 120 pacientov (vek v rozmedzí 4 – 17 rokov) s aktívnou juvenilnou reumatoidnou artritídou napriek metotrexátu. Pacienti dostávali 3 mg/kg infiximabu v 3-dávkovom indukčnom režime (týždne 0, 2, 6) alebo 6 mg/kg infiximabu v 3-dávkovom indukčnom režime (týždne 14, 16, 20) s následnou udržiavacou liečbou každých 8 týždňov v kombinácii s metotrexátom.

##### Reakcie na infúziu

Reakcie na infúziu sa objavili u 35 % pacientov s juvenilnou reumatoidnou artritídou, ktorí dostávali 3 mg/kg, oproti 17,5 % u pacientov, ktorí dostávali 6 mg/kg. V skupine s Remicade v dávke 3 mg/kg sa závažná reakcia na infúziu zaznamenala u 4 zo 60 pacientov a 3 pacienti hlásili možnú anafylaktickú reakciu (z toho 2 boli medzi závažnými reakciami na infúziu). V skupine s dávkou 6 mg/kg sa závažná reakcia na infúziu zaznamenala u 2 z 57 pacientov, jedna z toho bola možná anafylaktická reakcia (pozri časť 4.4).

### Imunogenita

Protilátky proti infliximabu sa vytvorili u 38 % pacientov liečených dávkou 3 mg/kg v porovnaní s 12 % pacientov s dávkou 6 mg/kg. Titre protilátok boli nápadne vyššie v skupine s dávkou 3 mg/kg oproti skupine so 6 mg/kg.

### Infekcie

Infekcie sa objavili u 68 % (41/60) detí, ktoré dostávali 3 mg/kg počas 52 týždňov, u 65 % (37/57) detí, ktoré dostávali 6 mg/kg počas 38 týždňov, a u 47 % (28/60) detí, ktoré dostávali placebo počas 14 týždňov (pozri časť 4.4).

### Pediatrickí pacienti s Crohnovou chorobou

V štúdií REACH (pozri časť 5.1) sa nasledujúce nežiaduce reakcie hlásili častejšie u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou ako u dospelých pacientov s Crohnovou chorobou: anémia (10,7 %), krv v stolici (9,7 %), leukopénia (8,7 %), sčervenanie (8,7 %), vírusová infekcia (7,8 %), neutropénia (6,8 %), bakteriálna infekcia (5,8 %) a alergická reakcia v dýchacej sústave (5,8 %). Navyše sa hlásila zlomenina kosti (6,8 %), avšak príčinná súvislosť nebola dokázaná. Ďalšie špecifické oblasti sú rozvedené nižšie.

### Reakcie súvisiace s infúziou

V štúdií REACH zaznamenalo 1 alebo viac reakcií na infúziu 17,5 % randomizovaných pacientov. Nezaznamenali sa závažné reakcie na infúziu a u 2 osôb sa v štúdií REACH objavili nezávažné anafylaktické reakcie.

### Imunogenita

U 3 (2,9 %) pediatrických pacientov sa objavili protilátky proti infliximabu.

### Infekcie

V štúdií REACH sa infekcie hlásili u 56,3 % randomizovaných osôb liečených infliximabom. Infekcie sa hlásili častejšie u osôb, ktoré dostávali infúzie každých 8 týždňov, ako u tých, ktoré dostávali infúzie každých 12 týždňov (73,6 % oproti 38,0 %); závažné infekcie sa pritom hlásili u 3 osôb, ktoré dostávali v rámci udržiavacej liečby infúzie každých 8 týždňov, a u 4 osôb, ktoré dostávali infúzie každých 12 týždňov. Najčastejšie hlásené infekcie boli infekcia horných dýchacích ciest a faryngitída a najčastejšie hlásená závažná infekcia bol absces. Hlásili sa tri prípady zápalu pľúc (1 závažný) a 2 prípady herpesu zoster (obidva nezávažné).

### Pediatrickí pacienti s ulceróznou kolitídou

Celkovo boli nežiaduce reakcie hlásené v skúšaní ulceróznej kolitídy v pediatrickej populácii (C0168T72) a v štúdiách ulceróznej kolitídy u dospelých (ACT 1 a ACT 2) vo všeobecnosti zhodné. V štúdií C0168T72 boli najčastejšími nežiaducimi reakciami infekcia horných dýchacích ciest, faryngitída, bolesť brucha, horúčka a bolesť hlavy. Najčastejšou nežiaducou udalosťou bolo zhoršenie ulceróznej kolitídy, ktorého výskyt bol vyšší u pacientov s režimom dávkovania každých 12 týždňov oproti pacientom s režimom dávkovania každých 8 týždňov.

### Reakcie súvisiace s infúziou

Celkovo 8 (13,3 %) zo 60 liečených pacientov zaznamenalo jednu alebo viac reakcií na infúziu, z toho 4 z 22 (18,2 %) v skupine s udržiavacou liečbou každých 8 týždňov a 3 z 23 (13,0 %) v skupine s udržiavacou liečbou každých 12 týždňov. Nehlásili sa žiadne závažné reakcie na infúziu. Všetky reakcie na infúziu boli miernej až stredne závažnej intenzity.

### Imunogenita

U 4 (7,7 %) pacientov sa počas 54. týždňa zistili protilátky proti infliximabu.

### Infekcie

V štúdií C0168T72 sa hlásili infekcie u 31 (51,7 %) zo 60 liečených pacientov a 22 (36,7 %) vyžadovalo perorálnu alebo parenterálnu antimikrobiálnu liečbu. V štúdií C0168T72 bol podiel pacientov s infekciami podobný ako v pediatrickej štúdií Crohnovej choroby (REACH), ale vyšší ako

podiel pacientov v štúdiách ulceróznej kolitídy u dospelých (ACT 1 a ACT 2). Celkový výskyt infekcií v štúdiu C0168T72 bol 13/22 (59 %) v skupine s udržiavacou liečbou každých 8 týždňov a 14/23 (60,9 %) v skupine s udržiavacou liečbou každých 12 týždňov. Najčastejšie hlásenými infekciami dýchacej sústavy boli infekcia horných dýchacích ciest (7/60 [12 %]) a faryngitída (5/60 [8 %]). Závažné infekcie sa hlásili u 12 % (7/60) zo všetkých liečených pacientov.

V tejto štúdiu bolo viac pacientov vo vekovej skupine 12 až 17 rokov (45/60 [75,0 %]) ako vo vekovej skupine 6 až 11 rokov (15/60 [25,0 %]). I keď je počet pacientov v každej podskupine veľmi malý na vyvodenie definitívnych záverov o vplyve veku na výskyt nežiaducich udalostí, v mladšej vekovej skupine bol vyšší podiel pacientov so závažnými nežiaducimi udalosťami a prerušením liečby kvôli nežiaducim udalostiam ako v staršej vekovej skupine. Aj keď podiel pacientov s infekciami bol tiež vyšší v mladšej vekovej skupine, podiely pacientov so závažnými infekciami boli podobné v oboch vekových skupinách. Celkové podiely nežiaducich udalostí a reakcií na infúziu boli pre vekové skupiny 6 až 11 ročných a 12 až 17 ročných podobné.

#### Skúsenosti po uvedení lieku na trh

Závažné nežiaduce reakcie hlásené spontánne po uvedení infliximabu na trh v pediatrickej populácii zahŕňali malignity vrátane hepatosplenického T-bunkového lymfómu, prechodné abnormality pečeneových enzýmov, lupusu podobný syndróm a pozitívne autoprotilátky (pozri časti 4.4 a 4.8).

#### **Ďalšie informácie o osobitných skupinách**

##### *Staršie osoby*

V klinických štúdiách reumatoidnej artritídy bol výskyt závažných infekcií u pacientov liečených infliximabom a metotrexátom vyšší u pacientov vo veku 65 rokov a starších (11,3 %) ako u pacientov mladších ako 65 rokov (4,6 %). U pacientov liečených samotným metotrexátom bol výskyt závažných infekcií 5,2 % u pacientov vo veku 65 rokov a starších v porovnaní s 2,7 % u pacientov mladších ako 65 rokov (pozri časť 4.4).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná 11, SK-825 08 Bratislava, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

#### **4.9 Predávkovanie**

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania. Boli podané jednorazové dávky až do 20 mg/kg bez toxických účinkov.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, inhibítory tumor nekrotizujúceho alfa faktora (TNF $\alpha$ ), ATC kód: L04AB02.

#### **Mechanizmus účinku**

Infliximab je chimérická ľudsko-myšia monoklonálna protilátka, ktorá sa s vysokou afinitou viaže rovnako na rozpustnú, ako aj na transmembránovú formu TNF $\alpha$ , nevviaže sa však na lymfotoxín  $\alpha$  (TNF $\beta$ ).

### **Farmakodynamické účinky**

Infliximab inhibuje funkčnú aktivitu TNF $\alpha$  v mnohých typoch *in vitro* biologických testov. Infliximab zabránil ochoreniu u transgénnych myší, u ktorých sa rozvíja polyartritída ako výsledok konštitučnej expresie ľudského TNF $\alpha$ , a ak sa im podal po vzniku ochorenia, umožnil hojenie erodovaných kĺbov. *In vivo* infliximab rýchlo tvorí stabilné komplexy s ľudským TNF $\alpha$ , čo je proces paralelný so stratou biologickej aktivity TNF $\alpha$ .

V kĺboch pacientov s reumatoidnou artritídou sa našli zvýšené koncentrácie TNF $\alpha$ , ktoré korelovali so zvýšenou aktivitou ochorenia. Pri reumatoidnej artritíde liečba infliximabom redukovala infiltráciu zápalových buniek do zapálených oblastí kĺbu, ako aj expresiu molekúl sprostredkujúcich bunkovú adhéziu, chemoatrakciu a degradáciu tkaniva. Po liečbe infliximabom pacienti vykazovali, oproti stavu pred liečbou, znížené hladiny sérového interleukínu 6 (IL-6), C-reaktívneho proteínu (CRP) a zvýšenie hladín hemoglobínu u pacientov s reumatoidnou artritídou so zníženou hladinou hemoglobínu. Navyše lymfocyty periférnej krvi nevykazovali, oproti bunkám od neliečených pacientov, významný pokles ich počtu alebo zníženie proliferatívnych odpovedí na *in vitro* mitogénnu stimuláciu. U pacientov so psoriázou viedla liečba infliximabom k zníženiu epidermálneho zápalu a normalizácii diferenciácie keratinocytov v psoriatických plakoch. V prípade psoriatickej artritídy redukovala krátka liečba Remicade počet T-buniek a krvných ciev v synovii a psoriatickej koži.

Histologické vyhodnotenie biopsií hrubého čreva, získaných pred liečbou a 4 týždne po podaní infliximabu, ukázali podstatnú redukciu detegovateľného TNF $\alpha$ . Liečba pacientov s Crohnovou chorobou infliximabom bola tiež spojená s podstatným znížením bežne zvýšeného sérového zápalového markera, CRP. U pacientov liečených infliximabom boli celkové počty periférnych bielych krviniek len málo ovplyvnené, i keď zmeny počtov lymfocytov, monocytov a neutrofilov vykazovali posuny smerom k normálnym hodnotám. Mononukleárne bunky periférnej krvi (peripheral blood mononuclear cells = PBMC) pacientov liečených infliximabom vykazovali v porovnaní s neliečenými pacientmi nezmenšenú proliferatívnu odpoveď na podnety a po liečbe infliximabom sa nepozorovali podstatné zmeny v produkcii cytokínov stimulovanými PBMC. Analýza mononukleárných buniek z lamina propria, získaných biopsiou črevnej sliznice, ukázala, že liečba infliximabom zapríčinila redukciu počtu buniek schopných exprimovať TNF $\alpha$  a interferón  $\gamma$ . Ďalšie histologické štúdie priniesli dôkaz, že liečba infliximabom redukuje infiltráciu postihnutých oblastí čreva zápalovými bunkami a prítomnosť zápalových markerov na týchto miestach. U pacientov liečených infliximabom sa v endoskopických štúdiách črevnej sliznice potvrdili prejavy hojenia sliznice.

### **Klinická účinnosť a bezpečnosť**

#### **Reumatoidná artritída u dospelých**

Účinnosť infliximabu sa hodnotila v dvoch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, pívotných klinických štúdiách: ATTRACT a ASPIRE. V oboch štúdiách bolo povolené súčasné užívanie stálych dávok kyseliny listovej, perorálnych kortikosteroidov ( $\leq 10$  mg/deň) a/alebo nesteroidových protizápalových liekov (non-steroidal antiinflammatory drugs, NSAID).

Primárnymi koncovými ukazovateľmi boli redukcia prejavov a príznakov, hodnotené kritériami Amerického kolégia reumatológie (American College of Rheumatology, ACR20 pre ATTRACT, medzné ACR-N pre ASPIRE), prevencia štrukturálneho poškodenia kĺbu a zlepšenie fyzickej funkcie. Redukcia prejavov a príznakov bola definovaná ako najmenej 20 % zlepšenie (ACR20) počtu tak citlivých, ako aj opuchnutých kĺbov, a zlepšenie v 3 z nasledujúcich 5 kritérií: (1) celkové vyhodnotenie hodnotiacim, (2) celkové vyhodnotenie pacientom, (3) miera funkčnosti/zneschopenia, (4) vizuálna analógová stupnica bolesti a (5) rýchlosť sedimentácie erytrocytov alebo C-reaktívny proteín. ACR-N používa rovnaké kritériá ako ACR20, počítané tak, že sa zoberie vždy najnižšie percentuálne zlepšenie v počte opuchnutých kĺbov, počte citlivých kĺbov a mediáne zostávajúcich 5 zložiek ACR odpovede. Štrukturálne poškodenie kĺbov (erózie a zúženie kĺbovej štrbiny) na rukách aj na chodidlách, bolo merané zmenou celkového skóre (0 - 440) podľa Sharpa modifikovaného van der Heijdeovou oproti stavu pred liečbou. Na meranie priemernej zmeny skóre fyzických funkcií pacienta v čase oproti stavu pred liečbou sa používal dotazník na posudzovanie zdravia (Health Assessment Questionnaire – HAQ; stupnica 0 - 3).

Štúdia ATTRACT hodnotila odpovede v placebom kontrolovanej štúdii po 30, 54 a 102 týždňoch u 428 pacientov s reumatoidnou artritídou aktívnou napriek liečbe metotrexátom. Približne 50 % pacientov bolo vo funkčnej triede III. Pacienti dostávali placebo, 3 mg/kg alebo 10 mg/kg infliximabu v týždni 0, 2 a 6 a potom každé 4 alebo každých 8 týždňov. Všetci pacienti boli na stálych dávkach metotrexátu (medián 15 mg/týždeň) počas 6 mesiacov pred zaradením do štúdie a zostali na stabilných dávkach počas celej štúdie.

Výsledky z 54. týždňa (ACR20, celkové skóre podľa Sharpa modifikované van der Heijdeovou a HAQ) sú uvedené v tabuľke 3. Vyššie stupne klinickej odpovede (ACR50 a ACR70) sa pozorovali u všetkých skupín s infliximabom v 30. a 54. týždni oproti samotnému metotrexátu.

Redukcia stupňa progresie štrukturálneho poškodenia kĺbov (erózie a zúženie kĺbovej štrbiny) sa pozorovala vo všetkých skupinách s infliximabom po 54 týždňoch (tabuľka 3).

Účinky pozorované v 54. týždni sa udržali počas 102 týždňov. Vzhľadom na počet vyradení z liečby, nie je možné definovať veľkosť rozdielu účinku medzi skupinami s infliximabom a samotným metotrexátom.

**Tabuľka 3**  
**Účinky na ACR20, štrukturálne poškodenie kĺbu a fyzickú funkciu v 54. týždni, ATTRACT**

	Kontrola <sup>a</sup>	infiximab <sup>b</sup>				
		3 mg/kg každých 8 týždňov	3 mg/kg každé 4 týždne	10 mg/kg každých 8 týždňov	10 mg/kg každé 4 týždne	Infiximab celkovo <sup>b</sup>
Pacienti s ACR20 odpoveďou/ vyhodnotení pacienti (%)	15/88 (17 %)	36/86 (42 %)	41/86 (48 %)	51/87 (59 %)	48/81 (59 %)	176/340 (52 %)
Celkové skóre <sup>d</sup> (skóre podľa Sharpa modifikované van der Heijdeovou)						
Zmena oproti stavu pred liečbou (priemer ± SD <sup>e</sup> )	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Medián (Medzikvartilný rozsah)	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)
Pacienti bez poškodenia/ vyhodnotení pacienti (%) <sup>c</sup>	13/64 (20 %)	34/71 (48 %)	35/71 (49 %)	37/77 (48 %)	44/66 (67 %)	150/285 (53 %)
HAQ zmena oproti stavu pred liečbou v čase <sup>e</sup> (vyhodnotené pacientmi)	87	86	85	87	81	339
Priemer ± SD <sup>e</sup>	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

<sup>a</sup> Kontrola = všetci pacienti mali aktívnu reumatoidnú artritídu napriek stálym dávkam metotrexátu počas 6 mesiacov pred zaradením a zostali na stálych dávkach počas celej štúdie. Povolené bolo súčasné používanie perorálnych kortikosteroidov (≤ 10 mg/deň) a/alebo NSAID a bol suplementovaný folát.

<sup>b</sup> všetky podávané dávky infliximabu v kombinácii s metotrexátom a folátom, niektorí s kortikosteroidmi a/alebo NSAID.

<sup>c</sup> p < 0,001; pre každú skupinu s infliximabom oproti kontrole.

<sup>d</sup> väčšie hodnoty indikujú väčšie poškodenie kĺbu.

<sup>e</sup> HAQ - dotazník na posudzovanie zdravia; väčšie hodnoty indikujú menšie zneschopnenie.

Štúdia ASPIRE hodnotila odpovede po 54 týždňoch u 1 004 predtým metotrexátom neliečených pacientov s včasne (trvanie ochorenia ≤ 3 roky, medián 0,6 roka) aktívnou reumatoidnou artritídou (medián počtu opuchnutých kĺbov 19 a citlivých kĺbov 31). Všetci pacienti dostávali metotrexát (optimalizovaný na 20 mg/týždeň v 8. týždni) a buď placebo, 3 mg/kg, alebo 6 mg/kg infliximabu v týždni 0, 2 a 6 a potom každých 8 týždňov. Výsledky z 54. týždňa sú uvedené v tabuľke 4.



Po 54 týždňoch liečby, stanovené podľa podielu pacientov, ktorí dosiahli odpovede ACR20, 50 a 70, viedli obidve dávky infliximabu + metotrexátu k štatisticky významnému väčšiemu zlepšeniu prejavov a príznakov, v porovnaní s metotrexátom samotným.

V štúdií ASPIRE sa u viac ako 90 % pacientov robili aspoň 2 hodnotiteľné RTG vyšetrenia. Po 30 a 54 týždňoch sa v skupinách s infliximabom + metotrexátom pozorovala redukcia stupňa progresie štrukturálneho poškodenia, v porovnaní so samotným metotrexátom.

**Tabuľka 4**  
**Účinky na ACR-N, štrukturálne poškodenie kĺbu a fyzickú funkciu v 54. týždni ASPIRE**

	Placebo + MTX	Infliximab + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Kombinovane
Randomizovaní pacienti	282	359	363	722
Percento ACR zlepšenia				
Priemer ± SD <sup>a</sup>	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Zmena celkového skóre podľa Sharpa modifikované van der Heijdeovou oproti stavu pred liečbou <sup>b</sup>				
Priemer ± SD <sup>a</sup>	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Medián	0,43	0,00	0,00	0,00
Priemerné zlepšenie HAQ oproti stavu pred liečbou v čase od 30. do 54. týždňa <sup>c</sup>				
priemer ± SD <sup>d</sup>	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

<sup>a</sup> p < 0,001; pre každú skupinu liečenú infliximabom oproti kontrole.

<sup>b</sup> väčšie hodnoty ukazujú na väčšie poškodenie kĺbu.

<sup>c</sup> HAQ = dotazník na posudzovanie zdravia; väčšie hodnoty indikujú menšie zneschopnenie.

<sup>d</sup> p = 0,030 pre liečebnú skupinu 3 mg/kg a p < 0,001 pre liečebnú skupinu 6 mg/kg oproti placebo + MTX.

Údaje podporujúce titrovanie dávky pri reumatoidnej artritíde pochádzajú zo štúdií ATTRACT, ASPIRE a START. Štúdia START bola randomizovaná, multicentrická, dvojito zaslepená štúdia bezpečnosti s 3 paralelnými skupinami. V jednej zo skupín štúdie (skupina 2, n = 329) bolo u pacientov, u ktorých sa nedosiahla adekvátna odpoveď, povolené titrovať dávku s postupným zvyšovaním o 1,5 mg/kg od 3 mg/kg až do 9 mg/kg. Väčšina (67 %) týchto pacientov titráciu dávky nepotrebovala. Z pacientov, u ktorých bola titrácia dávky potrebná, dosiahlo klinickú odpoveď 80 % pacientov a väčšina (64 %) si vyžadovala iba jedno zvýšenie o 1,5 mg/kg.

#### Crohnova choroba u dospelých

##### *Indukčná liečba stredne ťažkej až ťažkej aktívnej Crohnovej choroby*

Účinnosť liečby jednorazovou dávkou infliximabu sa hodnotila u 108 pacientov s aktívnou Crohnovou chorobou (Index aktivity Crohnovej choroby (Crohn's Disease Activity Index = CDAI)  $\geq 220 \leq 400$ ) v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej a odpoveď na dávku zisťujúcej klinickej štúdií. Z týchto 108 pacientov bolo 27 liečených odporúčanou dávkou infliximabu 5 mg/kg. Všetci pacienti vykázali neadekvátnu odpoveď na predchádzajúce konvenčné liečby. V štúdií bolo povolené súčasné používanie stálych dávok konvenčných terapií a 92 % pacientov pokračovalo v používaní týchto terapií.

Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov s klinickou odpoveďou, ktorá bola definovaná ako zníženie CDAI o  $\geq 70$  bodov oproti stavu pred liečbou počas 4-týždňového hodnotenia, a to bez zvýšeného použitia liekov alebo vykonania chirurgického zákroku pre Crohnovu chorobu. Pacienti, ktorí v 4. týždni odpovedali na liečbu, boli sledovaní do 12. týždňa. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali podiel pacientov v klinickej remisii v 4. týždni (CDAI < 150) a dlhodobú klinickú odpoveď.

V 4. týždni po podaní jednorazovej dávky dosiahlo klinickú odpoveď 22/27 (81 %) pacientov liečených infliximabom dávkou 5 mg/kg oproti 4/25 (16 %) pacientov dostávajúcich placebo

( $p < 0,001$ ). Taktiež v 4. týždni dosiahlo klinickú remisiu ( $CDAI < 150$ ) 13/27 (48 %) pacientov liečených infliximabom oproti 1/25 (4 %) pacientov dostávajúcich placebo. Odpoveď na liečbu sa pozorovala do 2 týždňov, maximálna odpoveď sa dosiahla v 4. týždni. Pri poslednom sledovaní v 12. týždni 13/27 (48 %) pacientov liečených infliximabom stále odpovedalo na liečbu.

#### *Udržiavacia liečba stredne ťažkej až ťažkej aktívnej Crohnovej choroby u dospelých*

Účinnosť opakovaných infúzií infliximabu sa skúmala v 1-ročnej klinickej štúdií (ACCENT I). Celkovo 573 pacientov so stredne závažnou až závažnou aktívnou Crohnovou chorobou ( $CDAI \geq 220 \leq 400$ ) dostalo jednorazovú infúziu s dávkou 5 mg/kg v týždni 0. 178 z 580 zaradených pacientov (30,7 %) bolo definovaných, že majú závažné ochorenie ( $CDAI$  skóre  $> 300$  a súčasne užívali kortikosteroid a/alebo imunosupresívum), čo zodpovedá populácii definovanej v indikácii (pozri časť 4.1). V 2. týždni sa u všetkých pacientov hodnotila klinická odpoveď a boli randomizovaní do jednej z 3 liečebných skupín; skupina v udržiavacej fáze s placebom, skupina s udržiavacou liečbou dávkou 5 mg/kg a skupina s udržiavacou liečbou dávkou 10 mg/kg. Všetky 3 skupiny dostali opakované infúzie v týždňoch 2 a 6 a potom každých 8 týždňov.

Z 573 randomizovaných pacientov dosiahlo klinickú odpoveď v 2. týždni 335 (58 %). Títo pacienti boli klasifikovaní ako odpovedajúci v 2. týždni a boli zaradení do primárnej analýzy (pozri tabuľku 5). Medzi pacientmi klasifikovanými ako neodpovedajúci v 2. týždni bolo 32 % (26/81) v skupine v udržiavacej fáze s placebom a 42 % (68/163) v skupine s infliximabom, ktorí dosiahli klinickú odpoveď v 6. týždni. Potom nebol žiaden rozdiel medzi skupinami v počte neskoro odpovedajúcich.

Súbežné primárne koncové ukazovatele boli pomer pacientov s klinickou remisiou ( $CDAI < 150$ ) v 30. týždni a čas do straty odpovede počas 54 týždňov. Zníženie dávky kortikosteroidov bolo umožnené po 6. týždni.

**Tabuľka 5**

#### **Účinky na odpoveď a mieru remisie, údaje z ACCENT I (odpovedajúci v 2. týždni)**

	ACCENT I (odpovedajúci v 2. týždni)		
	% pacientov		
	udržiavacia fáza s placebom  (n = 110)	udržiavacia liečba infliximabom 5 mg/kg (n = 113) (p hodnota)	udržiavacia liečba infliximabom 10 mg/kg (n = 112) (p hodnota)
Medián času straty odpovede počas 54 týždňov	19 týždňov	38 týždňov (0,002)	> 54 týždňov ( $< 0,001$ )
<b>30. týždeň</b>			
Klinická odpoveď <sup>a</sup>	27,3	51,3 ( $< 0,001$ )	59,1 ( $< 0,001$ )
Klinická remisia	20,9	38,9 (0,003)	45,5 ( $< 0,001$ )
Remisia bez steroidov	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
<b>54. týždeň</b>			
Klinická odpoveď <sup>a</sup>	15,5	38,1 ( $< 0,001$ )	47,7 ( $< 0,001$ )
Klinická remisia	13,6	28,3 (0,007)	38,4 ( $< 0,001$ )
Pretrvávajúca remisia bez steroidov <sup>b</sup>	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

<sup>a</sup> Redukcia  $CDAI \geq 25$  % a  $\geq 70$  bodov.

<sup>b</sup>  $CDAI < 150$  v 30. a 54. týždni a bez podávania kortikosteroidov 3 mesiace pred 54. týždňom v skupine pacientov, ktorí na začiatku dostávali kortikosteroidy.

Na začiatku 14. týždňa bolo pacientom, ktorí odpovedali na liečbu, no následne stratili ich klinický prospech umožnené prekročiť dávku infliximabu 5 mg/kg vyššie ako bola dávka, do ktorej boli

pôvodne randomizovaní. Osemdesiatdeväť percent (50/56) pacientov, ktorí stratili klinickú odpoveď na udržiavaciu liečbu infliximabom 5 mg/kg po 14. týždni odpovedali na liečbu 10 mg/kg infliximabu.

Zlepšenia v ukazovateľoch kvality života, zníženie hospitalizácií spojených s ochorením a používanie kortikosteroidov sa pozorovali v 30. a 54. týždni v skupinách s udržiavacou liečbou infliximabom v porovnaní so skupinou v udržiavacej fáze s placebo.

Infliximab s AZA alebo bez AZA sa hodnotil v randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdií s aktívnym komparátorom (SONIC) u 508 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou Crohnovou chorobou (CDAI  $\geq 220 \leq 450$ ), ktorí sa pred tým neliečili biologickými liekmi a imunosupresívami a mali medián trvania choroby 2,3 rokov. Na začiatku dostávalo 27,4 % pacientov systémové kortikosteroidy, 14,2 % pacientov dostávalo budezonid a 54,3 % pacientov dostávalo 5-ASA liečivá. Pacienti boli randomizovaní do skupín s AZA v monoterapii, infliximabom v monoterapii alebo infliximabom a AZA v kombinovanej liečbe. Infliximab sa podával v dávke 5 mg/kg v týždňoch 0, 2, 6 a potom každých 8 týždňov. AZA sa podával v dávke 2,5 mg/kg denne.

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bola klinická remisia bez kortikosteroidov v 26. týždni definovaná ako pacienti v klinickej remisii (CDAI < 150), ktorí počas najmenej 3 týždňov neužívali perorálne systémové kortikosteroidy (prednizón alebo ekvivalent) alebo budezonid v dávke > 6 mg/deň. Výsledky pozri v tabuľke 6. Podiel pacientov s hojením sliznice v 26. týždni bol signifikantne vyšší v skupinách s infliximabom a AZA v kombinácii (43,9 %,  $p < 0,001$ ) a s infliximabom v monoterapii (30,1 %,  $p = 0,023$ ) v porovnaní so skupinou AZA v monoterapii (16,5 %).

**Tabuľka 6**

**Percento pacientov, ktorí dosiahli klinickú remisiu bez kortikosteroidov v 26. týždni, SONIC**

	AZA monoterapia	Infliximab monoterapia	Infliximab + AZA kombinovaná liečba
<b>26. týždeň</b>			
Všetci randomizovaní pacienti	30,0 % (51/170)	44,4 % (75/169) ( $p = 0,006$ )*	56,8 % (96/169) ( $p < 0,001$ )*

\* hodnoty p predstavujú jednotlivé liečebné skupiny s infliximabom oproti AZA v monoterapii.

Podobné trendy v dosahovaní klinickej remisie bez kortikosteroidov sa pozorovali v 50. týždni. Okrem toho sa pri infliximabe pozorovala zlepšená kvalita života meraná pomocou IBDQ.

*Indukčná liečba fistulizujúcej, aktívnej Crohnovej choroby*

Účinnosť liečby sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebo kontrolovanej štúdií u 94 pacientov s fistulizujúcou Crohnovou chorobou, ktorí mali fistuly najmenej v trvaní 3 mesiace. Tridsaťjeden z týchto pacientov bolo liečených 5 mg/kg infliximabu. Približne 93 % z týchto pacientov predtým dostalo antibiotickú alebo imunosupresívnu liečbu.

Bolo povolené súčasné užívanie stálych dávok konvenčných terapií a 83 % pacientov pokračovalo v užívaní najmenej jednej z týchto terapií. Pacienti dostali tri dávky buď placebo, alebo infliximabu v 0., 2. a 6. týždni. Pacienti boli sledovaní až 26 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov s klinickou odpoveďou, ktorá bola definovaná ako zníženie počtu fistúl drénujúcich po jemnom stlačení o  $\geq 50$  % oproti ich počtu pred liečbou, prinajmenšom pri dvoch po sebe nasledujúcich kontrolách (intervaly medzi kontrolami boli 4 týždne), pričom nesmeli dôjsť k nárastu používania liekov alebo k chirurgickému zákroku pre Crohnovu chorobu.

Klinickú odpoveď dosiahlo šesťdesiatosem percent (21/31) pacientov liečených infliximabom dávkovacím režimom 5 mg/kg oproti 26 % (8/31) pacientov dostávajúcich placebo ( $p = 0,002$ ). Medián času do nástupu odpovede bol v skupine liečenej infliximabom 2 týždne. Medián času pretrvávania odpovede bol 12 týždňov. Navyše u 55 % pacientov liečených infliximabom sa dosiahlo uzatvorenie všetkých fistúl v porovnaní s 13 % pacientov dostávajúcich placebo ( $p = 0,001$ ).

### Udržiavacia liečba fistulizujúcej, aktívnej Crohnovej choroby

Účinnosť opakovaných infúzií infliximabu u pacientov s fistulizujúcou Crohnovou chorobou sa skúmala v 1-ročnej klinickej štúdií (ACCENT II). Celkovo 306 pacientov dostalo 3 dávky infliximabu 5 mg/kg v 0., 2. a 6. týždni. Pred začatím liečby malo 87 % pacientov perianálnu fistulu, 14 % pacientov abdominálnu fistulu, 9 % rektovaginálnu fistulu. Medián CDAI skóre bol 180. V 14. týždni sa hodnotila klinická odpoveď 282 pacientov a boli randomizovaní buď do skupiny s placebom, alebo do skupiny s 5 mg/kg infliximabu každých 8 týždňov počas 46 týždňov.

U pacientov, ktorí 14. týždeň odpovedali na liečbu (195/282), sa hodnotil primárny koncový ukazovateľ, čo bol čas od randomizácie po stratu odpovede (pozri tabuľku 7). Zníženie dávky kortikosteroidov bolo umožnené po 6. týždni.

**Tabuľka 7**  
**Účinky na rýchlosť reakcie, údaje z ACCENT II (odpovedajúci v 14. týždni)**

	ACCENT II (odpovedajúci v 14. týždni)		
	udržiavacia fáza s placebom (n = 99)	udržiavacia liečba infliximabom (5 mg/kg) (n = 96)	p-hodnota
Medián času straty odpovede počas 54 týždňov	14 týždňov	> 40 týždňov	< 0,001
<b>54. týždeň</b>			
Odpoveď fistuly (%) <sup>a</sup>	23,5	46,2	0,001
Celková odpoveď fistuly (%) <sup>b</sup>	19,4	36,3	0,009

<sup>a</sup> ≥ 50 % zníženie počtu drenáží fistúl počas obdobia ≥ 4 týždňov od začiatku liečby.

<sup>b</sup> Bez prítomnosti akýchkoľvek drenáží fistúl.

Na začiatku 22. týždňa mohli pacienti, ktorí spočiatku odpovedali na liečbu a následne stratili odpoveď, prejsť na aktívne opakovanie liečby každých 8 týždňov s dávkou infliximabu o 5 mg/kg vyššou ako bola dávka, do ktorej boli pôvodne randomizovaní. Medzi pacientmi v skupine s infliximabom 5 mg/kg, ktorí prešli na inú dávku, pretože stratili odpoveď fistuly po 22. týždni, bolo 57 % (12/21) odpovedajúcich na opakovanú liečbu infliximabom 10 mg/kg každých 8 týždňov.

V podiele pacientov s pretrvávajúcim uzatváraním všetkých fistúl počas 54 týždňov, v príznakoch, ako sú proktalgia, abscesy a infekcie močového traktu, alebo v počte novo vytvorených fistúl počas liečby sa nezaznamenal významný rozdiel medzi placebom a infliximabom.

Udržiavacia liečba infliximabom každých 8 týždňov významne znížila hospitalizácie spojené s ochorením a chirurgické zákroky v porovnaní s placebom. Ďalej sa pozorovalo znížené používanie kortikosteroidov a zlepšenie kvality života.

### Ulcerózna kolitída u dospelých

Bezpečnosť a účinnosť Remicade sa hodnotili v dvoch (ACT 1 a ACT 2) randomizovaných dvojito zaslepených placebom kontrovaných klinických štúdiách u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou (Mayo skóre 6 až 12, subskóre podľa endoskopického vyšetrenia ≥ 2), ktorí adekvátne neodpovedali na konvenčné liečby [perorálne kortikosteroidy, aminosalicyláty a/alebo imunomodulátory (6-MP, AZA)]. Povoľená bola súbežná liečba perorálnymi aminosalicylátmi, kortikosteroidmi a/alebo imunomodulátormi v stabilných dávkach. Pacienti v oboch štúdiách boli randomizovaní buď do skupiny s placebom alebo na liečbu 5 mg/kg Remicade alebo 10 mg/kg Remicade a to v týždňoch 0, 2, 6, 14 a 22 a v ACT 1 v týždňoch 30, 38 a 46. Po 8. týždni bolo povolené znížiť dávku kortikosteroidov.

**Tabuľka 8**  
**Vplyvy na klinickú odpoveď, klinickú remisiu a hojenie sliznice v 8. a 30. týždni**  
**Kombinované údaje z ACT 1 & ACT 2**

	Placebo	Infliximab		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Kombinovaná
Randomizované osoby	244	242	242	484
<b>Percento osôb s klinickou odpoveďou a pretrvávajúcou klinickou odpoveďou</b>				
Klinická odpoveď v 8. týždni <sup>a</sup>	33,2 %	66,9 %	65,3 %	66,1 %
Klinická odpoveď v 30. týždni <sup>a</sup>	27,9 %	49,6 %	55,4 %	52,5 %
Pretrvávajúca odpoveď (klinická odpoveď v oboch, 8. a 30. týždni) <sup>a</sup>	19,3 %	45,0 %	49,6 %	47,3 %
<b>Percento osôb v klinickej remisii a pretrvávajúcej remisii</b>				
Klinická remisia v 8. týždni <sup>a</sup>	10,2 %	36,4 %	29,8 %	33,1 %
Klinická remisia v 30. týždni <sup>a</sup>	13,1 %	29,8 %	36,4 %	33,1 %
Pretrvávajúca remisia (v remisii v oboch, 8. a 30. týždni) <sup>a</sup>	5,3 %	19,0 %	24,4 %	21,7 %
<b>Percento osôb, u ktorých došlo k hojeniu sliznice</b>				
Hojenie sliznice v 8. týždni <sup>a</sup>	32,4 %	61,2 %	60,3 %	60,7 %
Hojenie sliznice v 30. týždni <sup>a</sup>	27,5 %	48,3 %	52,9 %	50,6 %

<sup>a</sup>  $p < 0,001$ , pre každú liečebnú skupinu s infliximabom oproti placebo.

Účinnosť Remicade počas 54 týždňov sa hodnotila v štúdiu ACT 1.

V 54. týždni dosiahlo klinickú odpoveď 44,9 % pacientov v kombinovanej liečebnej skupine s infliximabom v porovnaní s 19,8 % v liečebnej skupine s placebom ( $p < 0,001$ ). Klinická remisia a hojenie sliznice v 54. týždni sa objavili u vyššieho podielu pacientov v kombinovanej liečebnej skupine s infliximabom ako v liečebnej skupine s placebom (34,6 % oproti 16,5 %;  $p < 0,001$  a 46,1 % oproti 18,2 %;  $p < 0,001$ ). Podiel pacientov s pretrvávajúcou odpoveďou a v pretrvávajúcej remisii v 54. týždni bol vyšší v skupine s kombinovanou liečbou s infliximabom ako v skupine dostávajúcej placebo (37,9 % oproti 14,0 %;  $p < 0,001$ , respektíve 20,2 % oproti 6,6 %;  $p < 0,001$ ).

U väčšej časti pacientov v skupine s kombinovanou liečbou s infliximabom bolo možné vysadiť podávanie kortikosteroidov počas pretrvávania klinickej remisie v porovnaní so skupinou dostávajúcou placebo tak v 30. týždni (22,3 % oproti 7,2 %,  $p < 0,001$ , zlúčené údaje ACT 1 & ACT 2), ako aj v 54. týždni (21,0 % oproti 8,9 %,  $p = 0,022$ , údaje ACT 1).

Analýza zlúčených údajov z ACT 1 a ACT 2 štúdií a ich predĺžení, analyzovaná od začiatku do 54. týždňa, ukázala zníženie počtu hospitalizácií súvisiacich s ulceróznou kolitídou a chirurgických výkonov pri liečbe infliximabom. Počet hospitalizácií súvisiacich s ulceróznou kolitídou bol signifikantne nižší v skupine liečenej 5 a 10 mg/kg infliximabu oproti skupine s placebom (priemerný počet hospitalizácií na 100 osoborokov: 21 a 19 oproti 40 v skupine s placebom;  $p = 0,019$ , respektíve  $p = 0,007$ ). Počet chirurgických výkonov súvisiacich s ulceróznou kolitídou bol tiež nižší v skupine liečenej 5 a 10 mg/kg infliximabu než v skupine s placebom (priemerný počet chirurgických výkonov na 100 osoborokov: 22 a 19 oproti 34;  $p = 0,145$ , respektíve  $p = 0,022$ ).

Podiel osôb, ktoré absolvovali kolektómiu v akomkoľvek čase v priebehu 54 týždňov po prvej infúzii skúšanej látky, sa zhromaždil a zlúčil z ACT 1 a ACT 2 štúdií a ich predĺžení. Menej osôb absolvovalo kolektómiu v skupine s 5 mg/kg infliximabu (28/242 alebo 11,6 % [N.S.]) a v skupine s 10 mg/kg infliximabu (18/242 alebo 7,4 % [ $p = 0,011$ ]) než v skupine s placebom (36/244; 14,8 %).

Znížená incidencia kolektómie sa tiež zistila v inej randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu (C0168Y06) s hospitalizovanými pacientmi ( $n = 45$ ) so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou, ktorí nereagovali na intravenózne kortikosteroidy a ktorí preto mali vyššie riziko kolektómie. Signifikantne menej kolektómií sa vyskytlo počas 3 mesiacov štúdie s infúziou u pacientov, ktorí dostali jednorazovú dávku 5 mg/kg infliximabu v porovnaní s pacientmi, ktorí dostali placebo (29,2 % oproti 66,7 %,  $p = 0,017$ ).

V ACT 1 a ACT 2, infliximab zlepšoval kvalitu života, čo sa potvrdilo štatisticky významným zlepšením v pre ochorenie špecifickom meradle, IBDQ a zlepšením v prieskume pomocou generického 36-položkového krátkého formuláru SF-36.

#### Ankylozujúca spondylitída u dospelých

Účinnosť a bezpečnosť infliximabu sa skúmali v dvoch multicentrických, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou (skóre Bathovho indexu aktivity ankylozujúcej spondylitídy [BASDAI]  $\geq 4$  a bolesť chrbtice  $\geq 4$  v škále 1 - 10).

V prvej štúdií (P01522), ktorá mala 3 mesiace dvojito zaslepenú fázu, dostávalo 70 pacientov buď 5 mg/kg infliximabu alebo placebo, a to v týždňoch 0, 2 a 6 (v každej skupine bolo 35 pacientov). V 12. týždni boli pacienti, ktorí dostávali placebo, preradení na 5 mg/kg infliximabu každých 6 týždňov až do 54. týždňa. Po prvom roku štúdie pokračovalo 53 pacientov v nezaslepenom predĺžení až do 102. týždňa.

V druhej klinickej štúdií (ASSERT) bolo randomizovaných 279 pacientov, ktorí dostávali buď placebo (Skupina 1, n = 78) alebo 5 mg/kg infliximabu (Skupina 2, n = 201) a to v týždňoch 0, 2 a 6 a každých 6 týždňov až do 24. týždňa. Potom všetky osoby pokračovali infliximabom každých 6 týždňov až do 96. týždňa. Skupina 1 dostávala 5 mg/kg infliximabu. V Skupine 2 sa začalo infúziou v 36. týždni, pacienti, ktorí mali BASDAI  $\geq 3$  pri dvoch po sebe nasledujúcich návštevách, potom dostávali 7,5 mg/kg infliximabu každých 6 týždňov až do 96. týždňa.

V ASSERT sa pozorovalo zlepšenie prejavov a príznakov už v 2. týždni. V 24. týždni bol počet osôb, ktoré dosiahli ASAS 20 v skupine s placebom 15/78 (19 %) a 123/201 (61 %) v skupine s 5 mg/kg infliximabu ( $p < 0,001$ ). Z 2.skupiny 95 osôb pokračovalo s 5 mg/kg každých 6 týždňov. Po 102 týždňoch bolo 80 osôb ešte stále liečených infliximabom, z ktorých 71 (89 %) dosiahlo ASAS 20.

V P01522 sa tiež pozorovalo zlepšenie prejavov a príznakov už v 2. týždni. V 12. týždni bol počet osôb, ktoré dosiahli BASDAI 50 v skupine s placebom 3/35 (9 %) a 20/35 (57 %) v skupine s 5 mg/kg ( $p < 0,01$ ). 53 osôb pokračovalo s 5 mg/kg každých 6 týždňov. Po 102 týždňoch bolo 49 pacientov ešte stále liečených infliximabom, z ktorých 30 (61 %) dosiahlo BASDAI 50.

V obidvoch štúdiách sa tiež významne zlepšili fyzické funkcie a kvalita života, hodnotené pomocou BASFI a fyzickou zložkou skóre SF 36.

#### Psoriatická artritída u dospelých

Účinnosť a bezpečnosť sa hodnotili v dvoch multicentrických, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s psoriatickou artritídou.

V prvej klinickej štúdií (IMPACT) sa účinnosť a bezpečnosť infliximabu skúmali u 104 pacientov s aktívnou polyartikulárnou psoriatickou artritídou. Počas 16-týždňovej dvojito zaslepenej fázy pacienti dostávali v týždni 0, 2, 6 a 14 buď 5 mg/kg infliximabu alebo placebo (52 pacientov v každej skupine). Počínajúc 16. týždňom prešli pacienti, ktorí dostávali placebo, na infliximab a následne dostávali všetci pacienti až do 46. týždňa 5 mg/kg infliximabu každých 8 týždňov. Po prvom roku štúdie pokračovalo 78 pacientov v otvorenom predĺžení do 98. týždňa.

V druhej klinickej štúdií (IMPACT 2) sa účinnosť a bezpečnosť infliximabu skúmali u 200 pacientov s aktívnou psoriatickou artritídou ( $\geq 5$  opuchnutých kĺbov a  $\geq 5$  bolestivých kĺbov). Štyridsaťšesť percent pacientov pokračovalo v stabilnej dávke metotrexátu ( $\leq 25$  mg/týždeň). Počas 24-týždňovej dvojito zaslepenej fázy dostávali pacienti buď infliximab v dávke 5 mg/kg, alebo placebo v 0., 2., 6., 14. a 22. týždni (100 pacientov v každej skupine). V 16. týždni bolo 47 pacientov zo skupiny s placebom, ktorí dosiahli  $< 10$  %-né zlepšenie oboch, počtu opuchnutých aj bolestivých kĺbov, oproti počiatočnému stavu preradených na indukčnú liečbu infliximabom (predčasný únik „early escape“). V 24. týždni všetci pacienti dostávajúci placebo prešli na indukčnú liečbu infliximabom. Všetci pacienti pokračovali v dávkovaní do 46. týždňa.

Kľúčové výsledky účinnosti zo štúdií IMPACT a IMPACT 2 sú uvedené v tabuľke 9:

**Tabuľka 9**  
**Účinok na ACR a PASI v IMPACT a IMPACT 2**

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (16. týždeň)	Infliximab (16. týždeň)	Infliximab (98. týždeň)	Placebo (24. týždeň)	Infliximab (24. týždeň)	Infliximab (54. týždeň)
Randomizovaní pacienti	52	52	N/A <sup>a</sup>	100	100	100
ACR odpoveď (% pacientov)						
počet	52	52	78	100	100	100
ACR20 odpoveď <sup>*</sup>	5 (10 %)	34 (65 %)	48 (62 %)	16 (16 %)	54 (54 %)	53 (53 %)
ACR50 odpoveď <sup>*</sup>	0 (0 %)	24 (46 %)	35 (45 %)	4 (4 %)	41 (41 %)	33 (33 %)
ACR70 odpoveď <sup>*</sup>	0 (0 %)	15 (29 %)	27 (35 %)	2 (2 %)	27 (27 %)	20 (20 %)
PASI odpoveď (% pacientov) <sup>b</sup>						
počet				87	83	82
PASI 75 odpoveď <sup>**</sup>				1 (1 %)	50 (60 %)	40 (48,8 %)

\* ITT-analýza, v ktorej boli pacienti s chýbajúcimi údajmi započítaní ako neodpovedajúci.

<sup>a</sup> Údaje z 98. týždňa v štúdiu IMPACT zahŕňali pacientov z kombinovanej skupiny, priradených z placebo a liečených infliximabom, ktorí vstúpili do otvoreného predĺženia.

<sup>b</sup> pacienti s počiatočným PASI  $\geq 2,5$  v IMPACT a pacienti s počiatočným psoriatickým postihnutím kože BSA  $\geq 3$  % v IMPACT 2.

\*\* IMPACT nezahŕňal odpoveď PASI 75 pre nízky počet pacientov;  $p < 0,001$  pre infliximab oproti placebo v 24. týždni v štúdiu IMPACT 2.

V štúdiách IMPACT a IMPACT 2 sa klinická odpoveď pozorovala už v 2. týždni a udržala sa až do 98. týždňa v IMPACT a 54. týždňa v IMPACT 2. Účinnosť sa demonštrovala so súbežným použitím metotrexátu alebo bez neho. U pacientov liečených infliximabom sa pozorovalo zníženie parametrov charakteristík periférnej aktivity psoriatickej artritídy (ako je počet opuchnutých kĺbov, počet bolestivých/citlivých kĺbov, daktilitída a prítomnosť entezopatie).

V IMPACT 2 sa hodnotili röntgenografické zmeny. Röntgenové snímky rúk a chodidiel sa zozbierali na začiatku liečby, v 24. a 54. týždni. Liečba infliximabom znížila pomer progresie periférneho poškodenia kĺbov v porovnaní s placebo v 24. týždni, primárny koncový ukazovateľ sa hodnotil ako zmena od začiatku liečby v celkovom modifikovanom vdH-S skóre (priemer  $\pm$  SD skóre bolo  $0,82 \pm 2,62$  v placebo skupine v porovnaní s  $-0,70 \pm 2,53$  v skupine s infliximabom;  $p < 0,001$ ). V skupine s infliximabom sa priemerná zmena v celkovom modifikovanom vdH-S skóre udržala pod 0 v časovom bode 54. týždňa.

Infliximabom liečení pacienti vykazovali významné zlepšenie telesných funkcií, hodnotených HAQ. Významné zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím v IMPACT 2 sa demonštrovalo vo fyzickej aj psychickej zložke sumárneho skóre SF-36.

#### Psoriáza u dospelých

Účinnosť infliximabu sa hodnotila v dvoch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách: SPIRIT a EXPRESS. Pacienti v oboch štúdiách mali plakovú psoriázu (plocha povrchu tela [Body Surface Area, BSA]  $\geq 10$  % a skóre indexu plochy postihnutia a závažnosti psoriázy [Psoriasis Area and Severity Index, PASI]  $\geq 12$ ). Primárnym koncovým ukazovateľom v oboch štúdiách bolo percento pacientov, ktorí v 10. týždni dosiahli  $\geq 75$  % zlepšenie PASI oproti stavu pred začiatkom liečby.

Štúdia SPIRIT hodnotila účinnosť infliximabu v indukčnej liečbe u 249 pacientov s plakovou psoriázou, ktorí predtým dostávali PUVA alebo systémovú liečbu. Pacienti dostávali infúzie infliximabu v dávke 3 alebo 5 mg/kg alebo placebo v týždňoch 0, 2 a 6. Pacienti s PGA skóre  $\geq 3$  mohli v 26. týždni dostať ďalšiu infúziu s rovnakou liečbou.

V štúdiu SPIRIT bol podiel pacientov, ktorí v 10. týždni dosiahli PASI 75, 71,7 % v skupine s infliximabom v dávke 3 mg/kg; 87,9 % v skupine s infliximabom v dávke 5 mg/kg a 5,9 % v skupine s placebom ( $p < 0,001$ ). V 26. týždni, dvadsať týždňov po poslednej indukčnej dávke, dosiahlo PASI75 30 % pacientov v skupine s dávkou 5 mg/kg a 13,8 % pacientov v skupine s dávkou 3 mg/kg. V období medzi 6. a 26. týždňom sa príznaky psoriázy postupne vracali s mediánom času do relapsu choroby  $> 20$  týždňov. Nepozoroval sa rebound fenomén.

Štúdia EXPRESS hodnotila účinnosť infliximabu v indukčnej a udržiavacej liečbe u 378 pacientov s plakovou psoriázou. Pacienti dostávali infúzie infliximabu v dávke 5 mg/kg alebo placebo v týždňoch 0, 2 a 6, po ktorých nasledovala udržiavacia liečba každých 8 týždňov až do 22. týždňa v skupine s placebom a až do 46. týždňa v skupine s infliximabom. V 24. týždni prešla skupina s placebom na indukčnú liečbu infliximabom (5 mg/kg) s následnou udržiavacou liečbou infliximabom (5 mg/kg). Psoriáza nechtov sa hodnotila pomocou indexu závažnosti nechtovej psoriázy (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI). Predchádzajúcu liečbu PUVA, metotrexátom, cyklosporínom alebo acitretínom dostalo 71,4 % pacientov, i keď neboli bezpodmienečne voči tejto liečbe rezistentní. Kľúčové výsledky sú uvedené v tabuľke 10. U osôb liečených infliximabom bola významná odpoveď PASI 50 viditeľná pri prvej návšteve (týždeň 2) a odpoveď PASI 75 pri druhej návšteve (týždeň 6). Účinnosť bola v podskupine pacientov vystavených predchádzajúcim systémovým terapiám a v celkovej populácii štúdie podobná.

**Tabuľka 10**

**Súhrn PASI odpovede, PGA odpovede a percento pacientov, u ktorých došlo k vyčisteniu všetkých nechtov, v týždňoch 10, 24 a 50. EXPRESS**

	Placebo → Infliximab 5 mg/kg (v 24. týždni)	Infliximab 5 mg/kg
<b>10. týždeň</b>		
N	77	301
$\geq 90$ % zlepšenie	1 (1,3 %)	172 (57,1 %) <sup>a</sup>
$\geq 75$ % zlepšenie	2 (2,6 %)	242 (80,4 %) <sup>a</sup>
$\geq 50$ % zlepšenie	6 (7,8 %)	274 (91,0 %)
PGA vymiznuté (0) alebo minimálne (1)	3 (3,9 %)	242 (82,9 %) <sup>ab</sup>
PGA vymiznuté (0), minimálne (1) alebo mierne (2)	14 (18,2 %)	275 (94,2 %) <sup>ab</sup>
<b>24. týždeň</b>		
N	77	276
$\geq 90$ % zlepšenie	1 (1,3 %)	161 (58,3 %) <sup>a</sup>
$\geq 75$ % zlepšenie	3 (3,9 %)	227 (82,2 %) <sup>a</sup>
$\geq 50$ % zlepšenie	5 (6,5 %)	248 (89,9 %)
PGA vymiznuté (0) alebo minimálne (1)	2 (2,6 %)	203 (73,6 %) <sup>a</sup>
PGA vymiznuté (0), minimálne (1) alebo mierne (2)	15 (19,5 %)	246 (89,1 %) <sup>a</sup>
<b>50. týždeň</b>		
N	68	281
$\geq 90$ % zlepšenie	34 (50,0 %)	127 (45,2 %)
$\geq 75$ % zlepšenie	52 (76,5 %)	170 (60,5 %)
$\geq 50$ % zlepšenie	61 (89,7 %)	193 (68,7 %)
PGA vymiznuté (0) alebo minimálne (1)	46 (67,6 %)	149 (53,0 %)
PGA vymiznuté (0), minimálne (1) alebo mierne (2)	59 (86,8 %)	189 (67,3 %)
<b>Vyčistené všetky nechty<sup>c</sup></b>		
10. týždeň	1/65 (1,5 %)	16/235 (6,8 %)
24. týždeň	3/65 (4,6 %)	58/223 (26,0 %) <sup>a</sup>
50. týždeň	27/64 (42,2 %)	92/226 (40,7 %)



<sup>a</sup>  $p < 0,001$ ; pre každú liečebnú skupinu s infliximabom oproti kontrole.

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

<sup>c</sup> Podkladom analýzy boli osoby, ktoré mali na začiatku liečby psoriázu nechtov (81,8 % osôb). Priemerné skóre NAPSI na začiatku liečby bolo 4,6 v skupine s infliximabom a 4,3 v skupine s placebom.

Signifikantné zlepšenie oproti stavu na začiatku liečby sa ukázalo v DLQI ( $p < 0,001$ ) a vo fyzickej a psychickej zložke skóre SF 36 ( $p < 0,001$  pre obe porovnaní).

### **Pediatrická populácia**

#### **Crohnova choroba v pediatrickej populácii (6 až 17 rokov)**

V štúdií REACH dostalo 112 pacientov (vo veku od 6 do 17 rokov, medián veku 13,0 rokov) so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou (medián pediatrickej CDAI 40) a s neadekvátnou odpoveďou na konvenčnú terapiu infliximab 5 mg/kg v týždňoch 0, 2 a 6. Všetci pacienti museli byť nastavení na stabilnú dávku 6-MP, AZA alebo MTX (35 % dostávalo na začiatku aj kortikosteroidy). Pacienti, ktorí na základe zhodnotenia skúšajúceho v 10. týždni dosiahli klinickú odpoveď, boli randomizovaní na udržiavaciu liečbu infliximabom 5 mg/kg, a to buď každých 8 týždňov alebo každých 12 týždňov. Ak došlo počas udržiavacej liečby ku strate odpovede, bol povolený prechod na režim s vyššou dávkou (10 mg/kg) a/alebo kratším intervalom medzi dávkami (každých 8 týždňov). Tridsaťdva (32) hodnotiteľných pediatrických pacientov prešlo na nový režim (9 osôb zo skupiny s udržiavacou liečbou s podávaním každých 8 týždňov a 23 osôb zo skupiny s udržiavacou liečbou s podávaním každých 12 týždňov). U dvadsiatichštyroch z týchto pacientov (75,0 %) sa po prestupe znovu dosiahla klinická odpoveď.

Podiel osôb s klinickou odpoveďou v 10. týždni bol 88,4 % (99/112). Podiel osôb v klinickej remisii v 10. týždni bol 58,9 % (66/112).

V 30. týždni bol podiel osôb v klinickej remisii vyšší v skupine s udržiavacou liečbou každých 8 týždňov (59,6 %, 31/52) ako v skupine s udržiavacou liečbou s podávaním každých 12 týždňov (35,3 %, 18/51;  $p = 0,013$ ). V 54. týždni boli hodnoty nasledovné: 55,8 % (29/52) v skupine s udržiavacou liečbou s podávaním každých 8 týždňov a 23,5 % (12/51) s udržiavacou liečbou pri podávaní každých 12 týždňov ( $p < 0,001$ ).

Údaje o fistulách sa odvodili zo skóre PCDAI. V kombinovaných skupinách udržiavacej liečby každých 8 týždňov a každých 12 týždňov dosiahlo z 22 osôb s fistulami na začiatku liečby úplnú odpoveď, čo sa týka fistúl, 63,6 % (14/22) osôb v 10. týždni; 59,1 % (13/22) osôb v 30. týždni a 68,2 % (15/22) osôb v 54. týždni.

Okrem toho sa pri porovnaní so stavom na začiatku pozorovalo štatisticky a klinicky významné zlepšenie kvality života a výšky, a tiež výrazné zníženie používania kortikosteroidov.

#### **Ulcerózna kolitída v pediatrickej populácii (6 až 17 rokov)**

Bezpečnosť a účinnosť infliximabu sa hodnotili v multicentrickej randomizovanej nezaslepenej klinickej štúdií s paralelnými skupinami (C0168T72) u 60 pediatrických pacientov vo veku 6 až 17 rokov (medián veku 14,5 roka) so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou (skóre 6 až 12 podľa Maya, subscore podľa endoskopického vyšetrenia  $\geq 2$ ), u ktorých nedošlo k adekvátnej odpovedi na konvenčnú liečbu. Na začiatku dostávalo 53 % pacientov imunomodulačnú liečbu (6-MP, AZA a/alebo MTX) a 62 % pacientov dostávalo kortikosteroidy. Ukončenie podávania imunomodulátorov a zníženie dávky kortikosteroidov bolo povolené po 0. týždni.

Všetci pacienti dostali indukčný režim 5 mg/kg infliximabu v 0., 2. a 6. týždni. Pacienti, ktorí neodpovedali na infliximab v 8. týždni ( $n = 15$ ), nedostali ďalšie lieky a vrátili sa späť do následného sledovania bezpečnosti. V 8. týždni bolo randomizovaných 45 pacientov a v rámci udržiavacej liečby dostávali 5 mg/kg každých 8 týždňov alebo každých 12 týždňov.

Podiel pacientov s klinickou odpoveďou v 8. týždni bol 73,3 % (44/60). Klinická odpoveď v 8. týždni bola podobná u tých, ktorí dostali na začiatku súbežnú liečbu imunomodulátormi a u pacientov bez imunomodulačnej liečby. Klinická remisia bola podľa skóre indexu aktivity ulcerózneho kolitídy v pediatrickej populácii (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index, PUCAI) v 8. týždni 33,3 % (17/51).

V 54. týždni bol podiel osôb v klinickej remisii, hodnotenej podľa skóre PUCAI, 38 % (8/21) v skupine s udržiavacou liečbou každých 8 týždňov a 18 % (4/22) v skupine s udržiavacou liečbou každých 12 týždňov. U pacientov dostávajúcich kortikosteroidy na začiatku liečby bol v 54. týždni podiel pacientov v remisii a bez kortikosteroidov 38 % (5/13) v skupine s udržiavacou liečbou každých 8 týždňov a 0 % (0/13) v skupine s udržiavacou liečbou každých 12 týždňov.

V tejto štúdií bolo viac pacientov vo vekovej skupine 12 až 17 rokov (45/60) ako vo vekovej skupine 6 až 11 rokov (15/60). Aj keď je počet pacientov v každej podskupine veľmi malý na vyvodenie definitívnych záverov o vplyve veku, v mladšej vekovej skupine bolo viac pacientov so zvýšením dávky alebo s prerušením liečby z dôvodu nedostatočnej účinnosti.

#### Iné indikácie v pediatrickej populácii

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Remicade vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe reumatoidnej artritídy, juvenilnej idiopatickej artritídy, psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, psoriázy a Crohnovej choroby (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Jednorazové intravenózne infúzie infliximabu v dávkach 1, 3, 5, 10 alebo 20 mg/kg viedli k dávkovo úmerným zvýšeniam maximálnej sérovej koncentrácie ( $C_{max}$ ) a plochy pod časovou krivkou koncentrácie (AUC). Distribučný objem v rovnovážnom stave (medián  $V_d$  3,0 až 4,1 litrov) bol nezávislý od podanej dávky, čo ukazuje, že infliximab sa distribuuje prevažne v cievnom kompartmente. Nebola pozorovaná časová závislosť farmakokinetiky. Cesty eliminácie infliximabu neboli charakterizované. V moči nebol detegovaný nezmenený infliximab. Nepozorovali sa veľké rozdiely hodnôt klírensů alebo distribučného objemu súvisiace s vekom alebo hmotnosťou pacientov s reumatoidnou artritídou. Farmakokinetika infliximabu sa neskúmala u starších pacientov. Nerobili sa štúdie s pacientmi s ochorením pečene alebo obličiek.

Pri jednorazových dávkach 3, 5 alebo 10 mg/kg boli mediány hodnôt  $C_{max}$  77, 118 a 277 mikrogramov/ml. Medián terminálneho polčasu bol pri týchto dávkach v rozsahu 8 až 9,5 dní. Po odporúčanej jednorazovej dávke 5 mg/kg pri Crohnovej chorobe a pri udržiavacej dávke 3 mg/kg každých 8 týždňov pri reumatoidnej artritíde mohol byť u väčšiny pacientov infliximab detegovaný v sére najmenej počas 8 týždňov.

Opakované podávanie infliximabu (5 mg/kg v 0., 2. a 6. týždni pacientom s fistulizujúcou Crohnovou chorobou, 3 alebo 10 mg/kg každé 4 alebo každých 8 týždňov pacientom s reumatoidnou artritídou) viedlo k ľahkej akumulácii infliximabu v sére po druhej dávke. Nepozorovala sa žiadna ďalšia klinicky významná akumulácia. U väčšiny pacientov s fistulizujúcou Crohnovou chorobou bol infliximab detegovaný v sére 12 týždňov (rozsah 4 – 28 týždňov) po podaní režimu.

#### *Pediatrická populácia*

Farmakokinetická analýza populácie na základe údajov získaných od pacientov s ulceróznou kolitídou (N = 60), Crohnovou chorobou (N = 112), juvenilnou reumatoidnou artritídou (N = 117) a Kawasakiho chorobou (N = 16) s celkovým vekovým rozmedzím od 2 mesiacov do 17 rokov naznačila, že expozícia infliximabu bola nelineárne závislá od telesnej hmotnosti. Po podaní 5 mg/kg Remicade každých 8 týždňov bol predpokladaný medián expozície infliximabu v rovnovážnom stave (plocha pod časovou krivkou koncentrácie v rovnovážnom stave,  $AUC_{ss}$ ) u pediatrických pacientov vo veku 6 rokov až 17 rokov približne o 20 % nižší ako predpokladaný medián v rovnovážnom stave u dospelých. U pediatrických pacientov vo veku 2 roky až do menej ako 6 rokov bol predpokladaný medián  $AUC_{ss}$  o približne 40 % nižší ako u dospelých, hoci počet pacientov podporujúcich tento odhad je limitovaný.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Infliximab nereaguje skrížene s  $TNF_\alpha$  iných živočíšnych druhov okrem ľudí a šimpanzov. Preto sú bežné predklinické údaje o bezpečnosti infliximabu obmedzené. Štúdia vývojovej toxicity vykonaná

na myšiach za použitia analógickej protilátky, ktorá selektívne inhibuje funkčnú aktivitu myšieho  $\text{TNF}_\alpha$ , nepreukázala toxicitu pre matku, embryotoxicitu ani teratogenitu. V štúdií fertility a všeobecnej reprodukčnej funkcie bol počet gravidných myší po podaní tej istej analógickej protilátky znížený. Nevie sa, či to bolo spôsobené účinkom na samce a/alebo na samice. V 6-mesačnej štúdií toxicity po opakovanom podaní na myšiach s použitím rovnakej analógickej protilátky proti myšiemu  $\text{TNF}_\alpha$  sa u niektorých liečených samcov pozorovali kryštalické usadeniny na puzdre šošovky. U pacientov neboli robené žiadne špecifické oftalmologické vyšetrenia, aby sa skúmala relevantnosť tohto nálezu pre ľudí.

Nevykonal sa dlhodobé štúdie, za účelom vyhodnotenia karcinogénneho potenciálu infliximabu. Štúdie na myšiach s deficienciou  $\text{TNF}_\alpha$  nepreukázali zvýšenie tumorov, keď boli takéto myši vystavené známym iniciátorom a/alebo promótorom tumorov.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

sacharóza  
polysorbát 80  
hydrogenfosforečnan sodný  
dihydrogenfosforečnan sodný

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Pred rekonštitúciou:

3 roky pri 2 °C – 8 °C.

Remicade sa môže uchovávať pri teplotách do maximálne 25 °C počas jedného 6-mesačného obdobia, nesmie však presiahnuť pôvodný dátum expirácie. Nový dátum expirácie sa musí napísať na škatuľu. Po vybratí z chladničky sa Remicade nesmie vrátiť späť do chladničky.

Po rekonštitúcii a zriedení:

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania zriedeného roztoku bola preukázaná počas 28 dní pri 2 °C až 8 °C a počas ďalších 24 hodín pri 25 °C po vybratí z chladničky. Z mikrobiologického hľadiska sa má infúzny roztok podať okamžite, čas a podmienky uchovávania počas používania a pred samotným použitím sú zodpovednosťou používateľa a tento čas nemá byť dlhší ako 24 hodín pri 2 °C až 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia/riedenie neprebehli za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Podmienky na uchovávanie do 25 °C pred rekonštitúciou lieku, pozri časť 6.3.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Sklenená injekčná liekovka typu 1 s gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom, chránená plastovým viečkom.

Remicade je dostupný v baleniach po 1, 2, 3, 4 alebo 5 injekčných liekovkách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

1. Vypočítajte dávku a potrebný počet injekčných liekoviek Remicade. Každá injekčná liekovka Remicade obsahuje 100 mg infliximabu. Vypočítajte celkový potrebný objem rekonštituovaného roztoku Remicade.
2. Za aseptických podmienok rekonštituujte obsah každej injekčnej liekovky Remicade s 10 ml vody na injekcie za použitia striekačky s ihlou kalibru 21 (0,8 mm) alebo menšou. Odstráňte vyklápací kryt z injekčnej liekovky a jej vrch utrite tampónom namočeným v 70 % alkohole. Vpichnete injekčnú ihlu do injekčnej liekovky cez stred gumenej zátky a prúd vody na injekcie nasmerujte na sklenenú stenu injekčnej liekovky. Otáčaním injekčnej liekovky jemne rozvírte roztok, aby sa lyofilizovaný prášok rozpustil. Vyhnite sa dlhodobému alebo veľmi silnému miešaniu. Injekčnou liekovkou NETRASTE. Spenenie roztoku pri rekonštitúcii nie je nezvyčajné. Rekonštituovaný roztok nechajte 5 minút stáť. Skontrolujte, či je roztok bezfarebný až bledožltý a opaleskujúci. Pretože infliximab je bielkovina, môže sa v roztoku vytvoriť niekoľko málo jemných priesvitných častíc. Roztok nepoužite, ak sú v ňom nepriesvitné častice, má zmenenú farbu alebo sú v ňom iné cudzie častice.
3. Zried'te celý objem dávky rekonštituovaného roztoku Remicade 9 mg/ml (0,9 %) infúznym roztokom chloridu sodného na 250 ml. Rekonštituovaný roztok Remicade neried'te žiadnym iným rozpúšťadlom. Riedenie sa môže uskutočniť tak, že z 250 ml sklenenej fľaše alebo infúzneho vaku 9 mg/ml (0,9 %) infúzneho roztoku chloridu sodného odoberiete rovnaký objem, ako je objem rekonštituovaného roztoku Remicade. Potom pomaly pridajte celý objem rekonštituovaného roztoku Remicade do 250 ml infúznej fľaše alebo vaku. Jemne premiešajte. Pre objemy väčšie ako 250 ml, buď použite väčší infúzny vak (napr. 500 ml, 1000 ml) alebo použite viaceré 250 ml infúzne vaky, aby sa zabezpečilo, že koncentrácia infúzneho roztoku neprekročí 4 mg/ml. Ak sa po rekonštitúcii a zriedení uchováva v chladničke, infúzny roztok sa musí pred krokom 4 (podanie infúzie) nechať dosiahnuť izbovú teplotu 25 °C počas 3 hodín. Uchovávanie počas viac ako 24 hodín pri 2 °C – 8 °C sa vzťahuje len k príprave Remicade v infúznom vaku.
4. Infúzny roztok nepodávajte kratšie, než je odporúčané trvanie infúzie (pozri časť 4.2). Použite len infúznu súpravu vybavenú prietokovým, sterilným, nepyrogénnym, bielkoviny málo viažucim filtrom (veľkosť pórov 1,2 mikrometrov alebo menej). Keďže infúzny roztok neobsahuje konzervačné látky, odporúča sa začať ho podávať čo najskôr a počas 3 hodín po rekonštitúcii a zriedení. Ak sa nepoužije okamžite, čas a podmienky uchovávania počas používania a pred samotným použitím sú zodpovednosťou používateľa a nemá byť dlhší ako 24 hodín pri 2 °C až 8 °C, pokiaľ rekonštitúcia/riedenie neprebehli za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok (pozri časť 6.3 vyššie). Akúkoľvek nepoužitú časť infúzneho roztoku neuchovávajte na ďalšie použitie.
5. Skúšky fyzikálnej a biochemickej kompatibility na vyhodnotenie súčasného podávania Remicade s inými látkami sa nevykonali. Neinfundujte Remicade jednou intravenóznou linkou spolu s inými látkami.
6. Remicade pred podaním vizuálne skontrolujte, či neobsahuje pevné čiastočky alebo či jeho farba nie je zmenená. Roztok nepoužite, ak ste si všimli nepriehľadné častice, zmenu farby alebo cudzie častice.
7. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Holandsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/99/116/001  
EU/1/99/116/002  
EU/1/99/116/003  
EU/1/99/116/004  
EU/1/99/116/005

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 13. august 1999  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 2. júl 2009

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2024

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.