

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Inflectra®, 100 mg, prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

INN: infliksimab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži 100 mg infliksimaba. Posle rekonstitucije, svaki mL sadrži 10 mg infliksimaba.

*Infliksimab je himerno ljudsko-mišje IgG1 monoklonsko antitelo proizvedeno u ćelijama mišjeg hibridoma, tehnologijom rekombinantne DNK .

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za rastvor za infuziju.

Beli, čvrsti liofilizat.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

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

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

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

Kronova bolest kod odraslih

Lek Inflectra je indikovano za:

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

Kronova bolest kod dece

Lek Inflectra je indikovano za lečenje teškog oblika aktivne Kronove bolesti kod dece i adolescenata uzrasta od 6 do 17 godina, koji nisu odreagovali na konvencionalnu terapiju, uključujući kortikosteroid, imunomodulator i primarnu nutritivnu terapiju; ili koji ne podnose takve vrste terapija ili su one

kontraindikovane kod njih. Infliksimab je ispitivan samo u kombinaciji sa konvencionalnom imunosupresivnom terapijom.

Ulcerozni kolitis

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

Ulcerozni kolitis kod pedijatrijskih pacijenata

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

Ankilozirajući spondilitis

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

Psorijatični artritis

Lek Inflectra je indikovano za lečenje aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa kod odraslih pacijenata kod kojih odgovor na prethodno lečenje antireumatskim lekovima koji modifikuju tok bolesti (DMARD nije bio odgovarajući.

Lek Inflectra treba primenjivati:

- u kombinaciji sa metotreksatom
- ili samostalno kod pacijenata koji ne podnose metotreksat ili je kod njih metotreksat kontraindikovan.

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

Psorijaza

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

4.2. Doziranje i način primene

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

U toku lečenja lekom Inflectra, treba prilagoditi istovremenu terapiju drugim lekovima, npr. kortikosteriodima i imunosupresivima.

Doziranje

Odrasli (≥ 18 godina)

Reumatoidni artritis

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

Lek Inflectra se mora davati istovremeno sa metotreksatom.

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

Umereno do izrazito aktivna Kronova bolest

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

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

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

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

Fistulozna, aktivna Kronova bolest

5 mg/kg se daje u vidu intravenske infuzije, posle čega slede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg 2. i 6. nedelje posle prve infuzije. Ukoliko pacijent ne reaguje na terapiju posle 3 doze, ne bi trebalo nastaviti lečenje infliksimabom.

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

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

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

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

Ulcerozni kolitis

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

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

Ankilozirajući spondilitis

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

Psorijatični artritis

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

Psorijaza

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

Ponovna primena kod Kronove bolesti i reumatoidnog artritisa

Ukoliko se ponovo pojave znaci i simptomi bolesti, lek Inflectra se može ponovno primeniti u periodu od 16 nedelja od poslednje infuzije. U kliničkim ispitivanjima reakcije kasne preosetljivosti su bile povremene i javljale su se nakon što se infliksimab nije primenjivao u periodu kraćem od godinu dana (videti odeljke 4.4 i 4.8). Nisu utvrđeni bezbednost i efikasnost ponovne primene ako je period u kojem se infliksimab nije davao duži od 16 nedelja. To se odnosi i na pacijente koji imaju Kronovu bolest i na pacijente koji imaju reumatoidni artritis.

Ponovna primena kod ulceroznog kolitisa

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

Ponovna primena kod ankilozirajućeg spondilitisa

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

Ponovna primena kod psorijatičnog artritisa

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

Ponovna primena kod psorijaze

Ograničeno iskustvo ponovne primene leka kod pacijenata sa psorijazom davanjem jedne doze leka infliksimab posle 20 nedelja ukazuje na smanjenu efikasnost i povećanu učestalost blagih do umerenih reakcija na infuziju u poređenju sa onima tokom prvobitne primene uvodne terapije (videti odeljak 5.1).

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

Ponovna primena kod različitih indikacija

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

Posebne populacije

Stariji pacijenti

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

Oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre

Infliksimab nije ispitivan u ovim populacijama pacijenata. Ne mogu se dati preporuke u vezi doziranja (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija

Kronova bolest (6 do 17 godina)

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

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

Bezbednost i efikasnost infliksimaba nisu ispitivani kod dece mlađe od 6 godina koja boluju od Kronove bolesti. Trenutno dostupni farmakokinetički podaci opisani su u odeljku 5.2, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje kod dece mlađe od 6 godina.

Ulcerozni kolitis (6 do 17 godina)

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

Bezbednost i efikasnost infliksimaba nisu ispitivani kod dece mlađe od 6 godina koja boluju od ulceroznog kolitisa. Trenutno dostupni farmakokinetički podaci opisani su u odeljku 5.2, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje kod dece mlađe od 6 godina.

Psorijaza

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

Juvenilni idiopatski artritis, psorijatični artritis i ankilozirajući spondilitis

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

Juvenilni reumatoidni artritis

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

Način primene

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

Primena kratkih infuzija kod odraslih

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

Za uputstva o pripremi i primeni, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

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

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

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, zaštićeno ime i broj serije primenjenog leka moraju se tačno zabeležiti.

Reakcije na infuziju i preosetljivost

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

Akutne reakcije vezane za infuziju, uključujući anafilaktičke reakcije, mogu se razviti u toku infuzije (u roku od nekoliko sekundi) ili u roku od nekoliko sati posle infuzije. Ukoliko se pojave akutne reakcije vezane za infuziju, infuzija se mora odmah prekinuti. Na raspolaganju mora biti oprema za hitne slučajeve, kao što su adrenalin, antihistaminici, kortikosteriodi i oprema za veštačko disanje. Pacijentima se pre infuzije može dati npr. antihistaminik, hidrokortizon i/ili paracetamol, kako bi se sprečile blage ili prolazne reakcije.

Mogu da se razviju antitela na infliksimumab koja su povezana sa povećanom učestalošću reakcija vezanih za infuziju. Mali udeo reakcija vezanih za infuziju činile su ozbiljne alergijske reakcije. Uočena je i povezanost između razvoja antitela na infliksimumab i kraćeg trajanja odgovora na terapiju. Istovremena primena imunomodulatora povezana je sa manjim javljanjem antitela na infliksimumab i smanjenom učestalošću reakcija vezanih za infuziju. Efekat istovremene terapije imunomodulatora bio je intenzivniji kod pacijenata koji su lečeni po epizodama nego kod pacijenata koji su primali terapiju održavanja. Pacijenti koji prestanu da uzimaju imunosupresive pre ili za vreme primene leka Inflectra izloženi su većem riziku od razvoja ovih

antitela. Antitela na infliksimab ne mogu se uvek otkriti u uzorcima seruma. Ukoliko se jave ozbiljne reakcije, mora se primeniti simptomatsko lečenje i više se ne sme davati infliksimab (videti odeljak 4.8).

U kliničkim studijama prijavljene su reakcije kasne preosetljivosti. Dostupni podaci ukazuju na povećani rizik od razvoja reakcija kasne preosetljivosti što je duži period u kojem se infliksimab ne primenjuje. Pacijente treba savetovati da odmah zatraže lekarsku pomoć ukoliko se pojave bilo kakve zakasnele neželjene reakcije (videti odeljak 4.8). Kada se lečenje ponavlja posle dužeg perioda, pacijenti se moraju pomno nadzirati zbog mogućih znakova i simptoma reakcija kasne preosetljivosti.

Infekcije

Pre, tokom i posle lečenja infliksimabom pacijenti moraju da budu pod strogim nadzorom zbog infekcije, uključujući tuberkulozu. Budući da eliminacija infliksimaba može da traje i do šest meseci, nadzor treba nastaviti tokom celog ovog perioda. Ukoliko se kod pacijenta razvije teška infekcija ili sepsa, mora se obustaviti primena infliksimaba.

Treba posebno voditi računa kada se razmatra mogućnost primene infliksimaba kod pacijenata sa hroničnim ili rekurentnim infekcijama, uključujući one koji istovremeno primaju imunosupresivnu terapiju. Pacijente treba upoznati sa potencijalnim faktorima rizika za razvoj infekcije i savetovati im njihovo izbegavanje na odgovarajući način.

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

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

Pacijenti koji primaju TNF-blokatore su podložniji ozbiljnim infekcijama.

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

Pacijenti koji tokom lečenja infliksimabom razviju novu infekciju, moraju da budu pod strogim nadzorom i da budu podvrgnuti kompletnoj dijagnostičkoj evaluaciji. Primenu infliksimaba treba prekinuti ukoliko pacijent razvije novu ozbiljnu infekciju ili sepsu, i potrebno je započeti odgovarajuću antibakterijsku ili anti-gljivičnu terapiju sve dok infekcija ne bude pod kontrolom.

Tuberkuloza

Kod pacijenata lečenih infliksimabom prijavljeni su slučajevi aktivne tuberkuloze. Treba napomenuti da je u većini ovih slučajeva ustanovljena ekstrapulmonalna tuberkuloza, koja se javila ili kao lokalna ili kao diseminovana bolest.

Pre početka lečenja infliksimabom, neophodno je izvršiti proveru svih pacijenata na aktivnu i neaktivnu ("latentnu") tuberkulozu. Ta procena treba da uključi detaljnu anamnezu sa podacima o oboljevanju od tuberkuloze ili mogućem prethodnom kontaktu sa tuberkulozom i prethodnoj i/ili sadašnjoj imunosupresivnoj terapiji. Kod svih pacijenata treba izvršiti odgovarajuće analize, npr. kožni tuberkulinski test, rendgenski snimak pluća i/ili test oslobađanja interferona gama (mogu se primeniti lokalne preporuke). Preporučuje se da se vodi dokumentacija o sprovođenju tih analiza na Kartici - podsetniku za pacijenta. Lekare koji propisuju lek potrebno je podsetiti na rizik od lažno negativnih rezultata tuberkulinskih testova, naročito kod pacijenata koji su teško bolesni ili imunokompromitovani.

Ukoliko se dijagnostikuje aktivna tuberkuloza, ne sme se počinjati lečenje infliksimabom (videti odeljak 4.3).

Ukoliko se sumnja na latentnu tuberkulozu, treba konsultovati lekara koji je stručan za lečenje tuberkuloze. U svim dole opisanim situacijama, treba veoma pažljivo razmotriti odnos korist/rizik lečenja infliksimabom.

Ukoliko se dijagnostikuje neaktivna ("latentna") tuberkuloza, pre uvođenja infliksimaba mora se započeti lečenje latentne tuberkuloze antituberkuloznom terapijom u skladu sa lokalnim preporukama.

Kod pacijenata koji imaju brojne ili značajne faktore rizika za tuberkulozu, a imaju negativan rezultat testa na latentnu tuberkulozu, treba razmotriti primenu antituberkulozne terapije pre početka lečenja infliksimabom.

Takođe treba razmotriti primenu antituberkulozne terapije pre početka lečenja infliksimabom kod pacijenata sa istorijom latentne ili aktivne tuberkuloze, a kod kojih se ne može potvrditi da su bili lečeni na odgovarajući način.

Neki slučajevi tuberkuloze su bili prijavljeni kod pacijenata lečenih infliksimabom u toku i posle lečenja latentne tuberkuloze.

Svi pacijenti bi trebalo da budu obavešteni da zatraže lekarsku pomoć ukoliko se tokom ili posle lečenja infliksimabom pojave znaci/simptomi koji bi mogli ukazivati na tuberkulozu (npr. uporan kašalj, gubitak težine, subfebrilnost).

Invazivne gljivične infekcije

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

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

Pre uvođenja infliksimaba treba pažljivo proceniti koristi i rizike lečenja ovim lekom kod pacijenata koji su boravili ili putovali u područja za koja su karakteristične endemske invazivne gljivične infekcije kao što su histoplazmoza, kokcidiodomikoza ili blastomikoza.

Fistulozna forma Kronove bolesti

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

Reaktivacija hepatitisa B (HBV)

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

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

Hepatobilijarni događaji

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

Istovremena primena inhibitora TNF-alfa i anakinre

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

Istovremena primena inhibitora TNF-alfa i abatacepta

U kliničkim ispitivanjima istovremena primena TNF-antagonista i abatacepta bila je povezana sa povećanim rizikom od infekcija, uključujući i ozbiljne infekcije, u poređenju sa primenom samo TNF-antagonista, a pritom nije došlo do povećanja kliničke koristi. Ne preporučuje se kombinovana primena infliksimaba i abatacepta.

Istovremena primena sa ostalim biološkim lekovima

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

Prelazak sa terapije jednim biološkim antireumatskim lekom koji modifikuje tok bolesti (DMARD) na terapiju drugim lekom

Potreban je oprez i kontinuirani nadzor pacijenata prilikom prelaska sa jednog biološkog leka na drugi, jer preklapanje bioloških aktivnosti može dodatno povećati rizik od neželjenih reakcija, uključujući infekciju.

Vakcinacija

Pre započinjanja terapije lekom Inflectra preporučuje se imunizacija svih pacijenata, ukoliko je moguće, u skladu sa važećim programom imunizacije. Pacijenti na terapiji infliksimabom mogu istovremeno primati vakcine, izuzev živih vakcina (videti odeljke 4.5 i 4.6).

U podgrupi od 90 pacijenata sa reumatoidnim artritismom u ASPIRE studiji, kod sličnog udela pacijenata u svakoj od terapijskih grupa (metotreksat plus: placebo [n = 17], infliksimab 3 mg/kg [n = 27] ili infliksimab 6 mg/kg [n = 46]) postignuto je efektivno dvostruko povećanje titra na polivalentnu pneumokoknu vakcinu, što ukazuje da infliksimab ne utiče na humoralni imunološki odgovor (nezavisan od T-ćelija). Međutim, studije objavljene u literaturi koje se odnose na različite indikacije (npr. reumatoidni artritis, psorijaza, Kronova bolest) ukazuju na to da primena vakcina koje ne sadrže žive viruse tokom anti-TNF terapije, uključujući infliksimab, može dovesti do oslabljenog imunološkog odgovora u poređenju sa pacijentima koji ne primaju anti-TNF terapiju.

Žive vakcine/ terapijski infektivni agensi

Ograničeni su podaci vezani za odgovor na vakcinaciju živim vakcinama ili podaci o sekundarnom prenosu infekcije živim vakcinama kod pacijenata koji primaju anti-TNF terapiju. Primena živih vakcina mogla bi da dovede do kliničkih infekcija, uključujući diseminovane infekcije. Ne preporučuje se istovremeno davanje živih vakcina i infliksimaba.

Kod novorođenčadi izloženih *in utero* infliksimabu, prijavljeni su smrtni ishodi usled diseminovane *Bacillus Calmette Guérin* (BCG) infekcije nakon što im je po rođenju data BCG vakcina. Pre davanja živih vakcina novorođenčadima izloženih *in utero* infliksimabu, preporučuje se period čekanja od najmanje 6 meseci nakon rođenja (videti odeljak 4.6).

Primena terapijskih infektivnih agenasa, poput živih atenuiranih bakterija, u druge svrhe (npr. intravezikalna instilacija BCG-a za lečenje raka) mogla bi da dovede do kliničkih infekcija, uključujući diseminovane infekcije. Ne preporučuje se istovremena primena terapijskih infektivnih agenasa sa infliksimabom.

Autoimuni procesi

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

Neurološki događaji

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

Maligniteti i limfoproliferativne bolesti

U kontrolisanim delovima kliničkih ispitivanja blokatora TNF primećen je veći broj slučajeva maligniteta, uključujući limfome, među pacijentima koji su primali blokatore TNF-a u poređenju sa kontrolnom grupom pacijenata. U toku kliničkih ispitivanja infliksimaba u svim odobrenim indikacijama, incidenca limfoma kod pacijenata koji su primali infliksimab bila je veća od očekivane u opštoj populaciji, ali je pojava limfoma bila retka. U postmarketinškom periodu kod pacijenata lečenih TNF-antagonistima prijavljeni su slučajevi leukemije. Osnovni rizik za pojavu limfoma i leukemije povećan je kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom koji imaju dugotrajno, vrlo aktivno inflamatorno oboljenje, što otežava procenu rizika.

U eksplorativnoj kliničkoj studiji u kojoj se ocenjivala primena infliksimaba kod pacijenata sa umerenom do teškom hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (COPD), prijavljeno je više slučajeva maligniteta kod pacijenata koji su primali infliksimab u poređenju sa kontrolnom grupom. Svi pacijenti su bili teški pušači. Kod pacijenata sa povećanim rizikom od maligniteta jer su teški pušači, mogućnost lečenja lekom Inflectra treba razmotriti uz oprez.

Na osnovu postojećih saznanja, ne može se isključiti rizik od pojave limfoma ili drugih vrsta maligniteta kod pacijenata koji su primali TNF-blokatore (videti odeljak 4.8). Potreban je oprez kada se razmatra lečenje TNF-blokatorima kod pacijenata koji su bolovali od maligne bolesti odnosno kada se razmatra nastavak lečenja pacijenata kod kojih se razvila maligna bolest.

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

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

Posle stavljanja leka u promet, prijavljeni su slučajevi hepatospleničnog T-ćelijskog limfoma kod pacijenata koji su lečeni blokatorima TNF-a, uključujući infliksimab. Ovaj redak oblik T-ćelijskog limfoma ima veoma agresivan tok i obično smrtni ishod. Skoro svi pacijenti su istovremeno ili neposredno pre terapije blokatorima TNF-a bili i na terapiji sa AZA ili 6-MP. Kod primene infliksimaba najveći deo ovakvih slučajeva se dogodio kod pacijenata sa Kronovom bolešću ili ulceroznim kolitisom i to većinom kod adolescenata ili mladih odraslih muškaraca. Treba pažljivo razmotriti potencijalni rizik primene kombinacije AZA ili 6-MP i infliksimaba. Ne može se isključiti rizik od razvoja hepatospleničnog T-ćelijskog limfoma kod pacijenata koji se leče infliksimabom (videti odeljak 4.8).

Melanom i karcinom Merkelovih ćelija su prijavljeni kod pacijenata koji su primali blokatore TNF-a, uključujući infliksimab (videti odeljak 4.8). Preporučuje se periodični pregled kože, posebno kod pacijenata koji imaju faktore rizika za rak kože.

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

Sve pacijente sa ulceroznim kolitisom kod kojih postoji povećan rizik od razvoja displazije ili karcinoma debelog creva (na primer, pacijenti sa dugotrajnim ulceroznim kolitisom ili primarnim skleroznim holangitisom) ili koji su ranije imali displaziju ili karcinom debelog creva, treba testirati na displaziju u redovnim intervalima pre početka terapije i tokom trajanja bolesti. Kontrolni pregledi treba da obuhvate kolonoskopiju i biopsiju u skladu sa lokalnim preporukama. Trenutno dostupni podaci ne ukazuju da lečenje infliksimabom utiče na rizik od razvoja displazije ili karcinoma debelog creva.

Budući da kod pacijenata sa tek otkrivenom displazijom koji su lečeni infliksimabom nije utvrđena mogućnost povećanog rizika od razvoja karcinoma, ordinirajući lekar mora pažljivo proceniti rizik i koristi od nastavka terapije za svakog pacijenta.

Srčana insuficijencija

Infliksimab treba davati oprezno pacijentima sa blagom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa I/II). Pacijenti treba da budu pod strogim nadzorom, a primenu infliksimaba treba obustaviti kod pacijenata kod kojih se razvijaju novi ili se pogoršavaju postojeći simptomi srčane insuficijencije (videti odeljke 4.3 i 4.8).

Hematološke reakcije

Kod pacijenata koji primaju blokatore TNF-a, uključujući infliksimab, prijavljeni su slučajevi pancitopenije, leukopenije, neutropenije i trombocitopenije. Svim pacijentima treba savetovati da odmah zatraže lekarsku pomoć ukoliko se jave znaci i simptomi koji ukazuju na krvnu diskraziju (npr. uporna povišena temperatura, modrice, krvarenje, bledilo). Kod pacijenata sa potvrđenim značajnim hematološkim poremećajima treba razmotriti prekid terapije infliksimabom.

Ostalo

Ograničena su iskustva o bezbednosti primene infliksimaba kod pacijenata podvrgnutih hirurškim intervencijama, uključujući artroplastiku. Ukoliko se planira hirurška intervencija treba voditi računa o dugom poluvremenu eliminacije infliksimaba. Pacijent, kojem je potrebna operacija za vreme lečenja infliksimabom, treba da bude pod strogim nadzorom kako bi se utvrdile eventualne infekcije i preduzele odgovarajuće mere.

Ukoliko pacijent ne reaguje na terapiju Kronove bolesti, to može da ukaže na postojanje fiksne fibrozne strikture koja može da zahteva hiruršku intervenciju. Ne postoje dokazi koji ukazuju da infliksimab pogoršava ili uzrokuje fibrotičke strikture.

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Slučajevi teških infekcija kod pacijenata koji su primali infliksimab, a koji imaju 65 godina i više, bili su češći nego među pacijentima mlađim od 65 godina. Pojedini slučajevi su imali smrtni ishod. Prilikom lečenja starijih pacijenata posebnu pažnju treba posvetiti riziku od razvoja infekcije (videti odeljak 4.8).

Pedijatrijska populacija

Infekcije

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

Vakcinacija

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

Maligniteti i limfoproliferativne bolesti

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

Posle stavljanja leka u promet, prijavljeni su slučajevi hepatospleničnog T-ćelijskog limfoma kod pacijenata koji su lečeni blokatorima TNF-a, uključujući infliksimab. Ovaj redak oblik T-ćelijskog limfoma ima veoma agresivan tok i obično smrtni ishod. Kod primene infliksimaba svi ovakvi slučajevi su se dogodili kod pacijenata sa Kronovom bolešću ili ulceroznim kolitisom i to većinom kod adolescenata ili mlađih odraslih muškaraca. Svi ti pacijenti su primali terapiju azatioprinom (AZA) ili 6-merkaptopurinom (MP) istovremeno ili neposredno pre primene infliksimaba. Treba pažljivo razmotriti potencijalni rizik primene kombinacije AZA ili 6-MP i leka infliksimab. Ne može se isključiti rizik od razvoja hepatospleničnog T-ćelijskog limfoma kod pacijenata koji se leče infliksimabom (videti odeljke 4.2 i 4.8).

Sadržaj natrijuma

Lek Inflectra sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma. Lek Inflectra se razblažuje 0,9% rastvorom natrijum-hlorida za infuziju (9 mg/mL). Ovo treba uzeti u obzir kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma (videti odeljak 6.6).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija.

Ima naznaka da istovremena primena metotreksata i drugih imunomodulatora kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom, psorijatičnim artritismom i Kronovom bolešću smanjuje stvaranje antitela na infliksimab i povećava koncentraciju infliksimaba u plazmi. Međutim, ti rezultati nisu pouzdani zbog ograničenja u metodama koje se koriste u analizi infliksimaba i antitela na infliksimab u serumu.

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

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

Ne preporučuje se istovremena primena živih vakcina sa infliksimabom. Takođe se ne preporučuje davanje živih vakcina novorođenčadima izloženih *in utero* infliksimabu u periodu od najmanje 6 meseci nakon rođenja (videti odeljak 4.4).

Ne preporučuje se istovremena primena terapijskih infektivnih agenasa sa infliksimabom (videti odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu treba da razmotre primenu efektivne kontracepcije da bi sprečile trudnoću tokom lečenja i najmanje 6 meseci posle poslednje doze infliksimaba.

Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci na umereno velikom broju trudnoća izloženih infliksimabu kod kojih je ishod bio poznat, a sastojao se od rođenja živog deteta, uključujući oko 1100 trudnoća izloženih u toku prvog tromesečja, nisu pokazali povećanu stopu malformacija kod novorođenčadi.

Na osnovu opservacione studije iz Severne Evrope, kod žena koje su tokom trudnoće bile izložene infliksimabu (sa ili bez primene imunomodulatora/kortikosteroida, 270 trudnoća) primećen je povećan rizik (OR; 95% CI; p-vrednost) od carskog reza (1,50; 1,14-1,96; p=0,0032), prevremenog porođaja (1,48; 1,05-2,09; p=0,024), male veličine ploda u odnosu na gestacionu dob (2,79; 1,54-5,04; p=0,0007) i male težine na rođenju (2,03; 1,41-2,94; p=0,0002) u poređenju sa ženama koje su bile izložene samo imunomodulatorima i/ili kortikosteroidima (6460 trudnoća). Nije poznato da li izloženost infliksimabu i/ili težina postojeće bolesti doprinose ovakvim ishodima.

Zbog toga što inhibira TNF α , primena infliksimaba tokom trudnoće može da utiče na normalan imunološki odgovor novorođenčeta. U istraživanju razvojne toksičnosti koje je sprovedeno na miševima primenom analognog antitela koje selektivno inhibira funkcionalnu aktivnost mišjeg TNF α , nije bilo znakova toksičnosti kod majke, embriotoksičnosti, niti teratogenosti (videti odeljak 5.3).

Raspoloživo kliničko iskustvo je ograničeno. Infliksimab se može primenjivati tokom trudnoće samo ukoliko je neophodno.

Infliksimab prolazi kroz placentu i utvrđeno je njegovo prisustvo u serumu novorođenčadi u periodu do 6 meseci nakon rođenja. Novorođenčad nakon *in utero* izlaganja infliksimabu mogu da budu pod povećanim rizikom od infekcije, uključujući ozbiljnu diseminovanu infekciju koja može da bude fatalna. Davanje živih vakcina (npr. BCG vakcine) novorođenčadima izloženih *in utero* infliksimabu, ne preporučuje se u periodu od najmanje 6 meseci nakon rođenja (videti odeljke 4.4 i 4.5). Takođe su prijavljeni i slučajevi agranulocitoze (videti odeljak 4.8).

Dojenje

Nije poznato da li se infliksimab izlučuje u majčino mleko ili se sistemski resorbuje posle ingestije. Budući da se humani imunoglobulini izlučuju u majčino mleko, žene ne smeju da doje najmanje 6 meseci posle primene infliksimaba.

Plodnost

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Inflectra može imati manji uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama. Posle primene infliksimaba može se javiti vrtoglavica (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešća neželjena dejstva prijavljivana u kliničkim studijama bila su infekcije gornjeg dela respiratornog trakta koje su se javile kod 25,3% pacijenata lečenih infliksimabom u poređenju sa 16,5% pacijenata u kontrolnoj grupi. Najozbiljnija neželjena dejstva vezana za upotrebu TNF blokatora, koja su prijavljivana za

infliksimum, uključuju reaktivaciju hepatitisa B (HBV), kongestivnu srčanu insuficijenciju, ozbiljne infekcije (uključujući sepsu, oportunističke infekcije i tuberkulozu), serumsku bolest (odloženu reakciju preosetljivosti), hematološke reakcije, sistemski lupus eritematosus/sindrom sličan lupusu, demijelinizirajuće poremećaje, hepatobilijarne poremećaje, limfom, hepatosplenični T-ćelijski limfom, leukemiju, karcinom Merkelovih ćelija, melanom, malignitet u pedijatrijskoj populaciji, sarkoidoza/reakcije slične sarkoidozi, intestinalne ili perianalne apscese (kod Kronove bolesti) i ozbiljne reakcije vezane za primenu infuzije (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Tabela 1 prikazuje neželjena dejstva na osnovu iskustva iz kliničkih studija kao i neželjena dejstva prijavljena posle stavljanja leka u promet, od kojih su neka imala smrtni ishod. U okviru klasa sistema organa, neželjena dejstva su navedena prema sledećim kategorijama učestalosti pojavljivanja: veoma često ($\geq 1/10$), često (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno (od $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), retko (od $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), veoma retko ($< 1/10.000$), nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka). U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su navedena od težih prema lakšim.

Tabela 1
Neželjene reakcije u kliničkim studijama i posle stavljanja leka u promet

Infekcije i infestacije	
Veoma često:	Virusna infekcija (npr. grip, infekcija virusom herpesa).
Često:	Bakterijske infekcije (npr. sepsa, celulitis, apsces).
Povremeno:	Tuberkuloza, gljivične infekcije (npr. kandidijaza, onihomikoza).
Retko:	Meningitis, oportunističke infekcije (kao što su invazivne gljivične infekcije [pneumocistoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcidioidomikoza, kriptokokoza, blastomikoza], bakterijske infekcije [atipične mikobakterijske, listerioza, salmoneloza] i virusne infekcije [citomegalovirus]), infekcije parazitima, reaktivacija hepatitisa B.
Nepoznato:	Probojne infekcije uzrokovane vakcinama (nakon <i>in utero</i> izlaganja infliksimumu)*
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	
Retko:	Limfom, ne-Hočinov limfom, Hočinova bolest, leukemija, melanom, rak grlića materice.
Nepoznato:	Hepatosplenični T-celularni limfom (prvenstveno kod adolescenata i mlađih odraslih muških pacijenata sa Kronovom bolešću i ulceroznim kolitisom), karcinom Merkelovih ćelija.
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Često:	Neutropenija, leukopenija, anemija, limfadenopatija.
Povremeno:	Trombocitopenija, limfopenija, limfocitoza.
Retko:	Agranulocitoza (uključujući novorođenčad izloženu <i>in utero</i> infliksimumu), trombotična trombocitopenična purpura, pancitopenija, hemolitička anemija, idiopatska □ trombocitopenična purpura.
Poremećaji imunskog sistema	
Često:	Alergijski respiratorni simptom.
Povremeno:	Anafilaktička reakcija, sindrom sličan lupusu, serumska bolest ili reakcije nalik serumskoj bolesti.
Retko:	Anafilaktički šok, vaskulitis, reakcija nalik na sarkoidozu
Psihijatrijski poremećaji	
Često:	Depresija, nesanic.
Povremeno:	Amnezija, agitiranost, konfuzija, pospanost, nervoza.
Retko:	Apatija.

Poremećaji nervnog sistema	
Veoma često:	Glavobolja.
Često:	Vrtoglavica, nesvestica, hipoestezija, parestezija.
Povremeno:	Konvulzije, neuropatija.
Retko:	Transverzalni mijelitis, demijelinizirajući poremećaji centralnog nervnog sistema (bolest nalik multiploj sklerozi i optički neuritis), demijelinizirajući poremećaji perifernog nervnog sistema (kao što su Guillain-Barre-ov sindrom, hronična inflamatorna demijelinizirajuća polineuropatija i multifokalna motorička neuropatija).
Poremećaji oka	
Često:	Konjuktivitis.
Povremeno:	Keratitis, periorbitalni edem, hordeolum.
Retko:	Endoftalmitis.
Nepoznato:	Prolazni gubitak vida koji se javlja tokom ili do 2 sata posle infuzije.
Kardiološki poremećaji	
Često:	Tahikardija, palpitacije.
Povremeno:	Srčana insuficijencija (novonastala ili pogoršanje postojeće), aritmija, sinkopa, bradikardija.
Retko:	Cijanoza, perikardijalna efuzija.
Nepoznato:	Ishemija miokarda/infarkt miokarda.
Vaskularni poremećaji	
Često:	Hipotenzija, hipertenzija, ekhimoza, navala vrućine, crvenilo.
Povremeno:	Periferna ishemija, tromboflebitis, hematom.
Retko:	Cirkulatorna insuficijencija, petehije, vazospazam.
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Veoma često:	Infekcija gornjeg respiratornog trakta, sinuzitis.
Često:	Infekcija donjeg respiratornog trakta (npr. bronhitis, pneumonija), dispneja, epistaksa.
Povremeno:	Edem pluća, bronhospazam, pleuritis, pleuralna efuzija.
Retko:	Intersticijalna bolest pluća (uključujući bolest koja brzo napreduje, fibrozu pluća i pneumonitis).
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma često:	Bol u stomaku, mučnina.
Često:	Gastrointestinalno krvarenje, dijareja, dispepsija, gastroezofagealni refluks, konstipacija.
Povremeno:	Perforacija creva, stenoza creva, divertikulitis, pankreatitis, heilitis.
Hepatobilijarni poremećaji	
Često:	Poremećena funkcija jetre, povišene transaminaze.
Povremeno:	Hepatitis, hepatocelularno oštećenje, holecistitis.
Retko:	Autoimuni hepatitis, žutica.
Nepoznato:	Oštećenje jetre.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često:	Novonastala psorijaza ili pogoršanje postojeće uključujući pustularnu psorijazu (primarno dlanova i tabana), urtikarija, osip, pruritus, hiperhidroza, suva koža, gljivični dermatitis, ekcem, alopecija.
Povremeno:	Bulozna erupcija, seboreja, rozacea, papilomi na koži, hiperkeratoza, poremećaj pigmentacije kože.
Retko:	Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnson-ov sindrom, multiformni eritem, furunkuloza, linearna IgA bulozna dermatitoza (LABD), akutna generalizovana egzantematозна pustuloza (AGEP), lihenoidne reakcije.
Nepoznato:	Pogoršanje simptoma dermatomiozitisa

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Često:	Artralgija, mijalgija, bol u leđima.
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Često:	Infekcija urinarnog trakta.
Povremeno:	Pijelonefritis.
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Povremeno:	Vaginitis.
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Veoma često:	Reakcija vezana za infuziju, bol.
Često:	Bolovi u grudima, zamor, povišena temperatura, reakcija na mestu primene injekcije, groznica, edem
Povremeno:	Poremećaj u zarastanju rana.
Retko:	Granulomatozna lezija.
Ispitivanja	
Povremeno:	Pozitivan nalaz na autoantitela.
Retko:	Odstupanje od normalne vrednosti faktora komplemента.

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

Reakcije vezane za infuziju

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

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

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

Posle stavljanja leka u promet bilo je slučajeva reakcija sličnih anafilaktičkim, uključujući edem larinksa/farinksa i težak oblik bronhospazma, kao i konvulzije koje su se povezivale sa primenom infliksimaba (videti odeljak 4.4). Prijavljeni su slučajevi prolaznog gubitka vida koji su se javili tokom ili do 2 sata posle primanja infuzije infliksimaba.

Prijavljeni su i slučajevi (neki sa smrtnim ishodom) ishemijske miokarda/infarkta miokarda i aritmije, od kojih su neki bili vremenski usko povezani sa infuzijom infliksimaba.

Reakcije na infuziju posle ponovne primene infliksimaba

Sprovedena je klinička studija na pacijentima sa umerenom do teškom psorijazom kako bi se procenili efikasnost i bezbednost dugotrajne terapije održavanja u odnosu na ponovno davanje uvodnog režima lečenja infliksimabom (maksimalno četiri infuzije na 0, 2, 6 i 14 nedelja) posle ponovnog izbijanja bolesti. Pacijenti nisu istovremeno primali terapiju imunosupresivima. U grupi u kojoj je ponovljena uvodna šema lečenja, 4% (8/219) pacijenata je imalo ozbiljnu reakciju na infuziju, u odnosu na < 1% (1/222) pacijenata koji su primali terapiju održavanja. Većina ozbiljnih reakcija na infuziju javila se u toku druge infuzije u drugoj nedelji. Interval između poslednje doze održavanja i prve doze ponovljenog uvodnog režima lečenja kretao se od 35 do 231 dan. Simptomi su uključivali, ali nisu bili ograničeni na dispneju, urtikariju, edem lica i hipotenziju. U svim slučajevima terapija infliksimabom je bila prekinuta i/ili je data druga terapija, uz potpuno povlačenje znakova i simptoma.

Reakcije kasne preosetljivosti

U kliničkim studijama reakcije kasne preosetljivosti su bile povremene i javljale su se nakon što se infliksimab nije primenjivao u razdoblju kraćem od godinu dana. U ispitivanjima psorijaze reakcije kasne preosetljivosti događale su se u ranoj fazi lečenja. Znaci i simptomi obuhvatali su mijalgiju i/ili artralgiu sa povišenom temperaturom i/ili osipom, dok se kod nekih pacijenata javio pruritus, edem lica, šaka ili usana, disfagija, urtikarija, bol u grlu i glavobolja.

Nema dovoljno podataka o incidenci reakcija kasne preosetljivosti posle prekida davanja infliksimaba u periodu dužem od 1 godine, ali ograničeni podaci iz kliničkih studija ukazuju na povećanje rizika od kasne preosetljivosti što je duži period u kojem se infliksimab ne primenjuje (videti odeljak 4.4).

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

Imunogenost

Kod pacijenata koji su razvili antitela na infliksimab verovatnoća pojave reakcija vezanih za infuziju bila je veća (oko 2-3 puta). Čini se da istovremena primena imunosupresiva smanjuje učestalost reakcija vezanih za infuziju.

U kliničkim studijama primene pojedinačnih i višestrukih doza infliksimaba u opsegu od 1 do 20 mg/kg, antitela na infliksimab otkrivena su kod 14% pacijenata koji su primali neku imunosupresivnu terapiju i kod 24% pacijenata koji nisu primali imunosupresivnu terapiju. Antitela na infliksimab su se razvila kod 8% pacijenata sa reumatoidnim artritismom koji su lečeni po preporučenom režimu ponavljane primene sa metotreksatom. Kod pacijenata sa psorijatičnim artritismom koji su primali dozu od 5 mg/kg sa i bez metotreksata, antitela su se javila kod ukupno 15% pacijenata (antitela su se javila kod 4% pacijenata koji su primali metotreksat i kod 26% pacijenata koji nisu početno primali metotreksat). Među pacijentima sa Kronovom bolešću koji su primali terapiju održavanja, antitela na infliksimab su se javila kod ukupno 3,3% pacijenata koji su primali imunosupresive i kod 13,3% pacijenata koji nisu primali imunosupresive. Pojava antitela je bila 2-3 puta veća kod pacijenata koji su primali terapiju u epizodama. Zbog metodoloških ograničenja, negativan rezultat ispitivanja nije isključivao prisustvo antitela na infliksimab. Kod pojedinih pacijenata koji su razvili visoki titar antitela na infliksimab postojali su dokazi o smanjenoj efikasnosti leka. Kod pacijenata sa psorijazom koji su primali infliksimab kao terapiju održavanja bez istovremene primene imunomodulatora, oko 28% njih je razvilo antitela na infliksimab (videti odeljak 4.4: "Reakcije na infuziju i preosetljivost").

Infekcije

Kod pacijenata lečenih infliksimabom uočeni su tuberkuloza, bakterijske infekcije, uključujući sepsu i pneumoniju, invazivne gljivične, virusne i druge oportunističke infekcije. Neke od tih infekcija su imale smrtni ishod; najčešće prijavljene oportunističke infekcije sa stopom smrtnosti > 5% uključuju pneumocistozu, kandidijazu, listeriozu i aspergilozu (videti odeljak 4.4).

U kliničkim studijama su se pojavile infekcije kod 36% pacijenata lečenih infliksimabom, u poređenju sa 25% pacijenata koji su primali placebo.

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

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

Maligniteti i limfoproliferativni poremećaji

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

U dugoročnom praćenju bezbednosti u nastavku kliničkih ispitivanja infliksimaba u trajanju do 5 godina, što predstavlja 6234 pacijent-godina (3210 pacijenata), prijavljeno je 5 slučajeva limfoma i 38 slučajeva maligniteta koji nisu bili limfom.

Slučajevi maligniteta, uključujući limfom, prijavljeni su i posle stavljanja leka u promet (videti odeljak 4.4).

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

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

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

Srčana insuficijencija

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

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

Hepatobilijarni događaji

U kliničkim studijama primećen je blagi ili umeren porast vrednosti ALT i AST kod pacijenata koji su primali infliksimab, ali nije došlo do progresije u teško oštećenje jetre. Primećeni su povišeni nivoi ALT ≥ 5 puta iznad gornje granice normalne vrednosti (engl. *Upper Limit of Normal-ULN*) (videti Tabelu 2).

Primećeni su povećani nivoi aminotransferaza (češće ALT nego AST) u većem procentu kod pacijenata koji su primali infliksimab nego u kontrolnim grupama, kako pri primeni infliksimaba kao monoterapije, tako i pri primeni u kombinaciji sa drugim imunosupresivima. Poremećaji vrednosti aminotransferaza većinom su bili prolaznog karaktera; međutim, kod manjeg broja pacijenata povišeni nivoi tih enzima trajali su u dužem periodu. Generalno, pacijenti kod kojih je došlo do povišenja nivoa ALT-a i AST-a bili su asimptomatični, a odstupanja bi se smanjila ili vratila na normalne vrednosti bilo u slučaju nastavka ili prekida terapije infliksimabom ili u slučaju modifikacije istovremeno primenjenih lekova. Posle stavljanja leka u promet, kod pacijenata koji su primali infliksimab prijavljeni su slučajevi žutice i hepatitisa, koji je u nekim slučajevima imao karakteristike autoimunog hepatitisa (videti odeljak 4.4).

Tabela 2

Procenat pacijenata sa povećanom ALT aktivnošću u kliničkim studijama

Indikacija	Broj pacijenata ³		Medijana trajanja praćenja (nedelje) ⁴		≥ 3 x ULN		≥ 5 x ULN	
	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab
Reumatoidni artritis ¹	375	1087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Kronova bolest ²	324	1034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Kronova bolest kod pedijatrijskih pacijenata	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4%	N/A	1,5%
Ulcerozni kolitis	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Ulcerozni kolitis kod pedijatrijskih pacijenata	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7%	N/A	1,7%
Ankilozirajući spondilitis	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Psorijatični artritis	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Plak psorijaza	281	1175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

¹ Pacijenti u placebo grupi su primali metotreksat, dok su pacijenti u infliksimab grupi primali i infliksimab i metotreksat.

² Pacijenti u placebo grupi u dve kliničke studije faze III za Kronovu bolest, ACCENT I i ACCENT II, primili su inicijalnu dozu od 5 mg/kg infliksimaba na početku studije, a zatim placebo u fazi održavanja. Pacijenti koji su bili randomizovani u grupi koja je primala placebo tokom terapije održavanja, a kasnije prebaćeni u grupu koja je primala infliksimab, u svrhu analize ALT-a uključeni su u grupu koja je primala infliksimab. U fazi IIIb kliničke studije za Kronovu bolest, pod nazivom SONIC, pacijenti u placebo grupi primali su AZA u dozi od 2,5 mg/kg/dan kao aktivnu kontrolu uz placebo infuzije infliksimaba.

³ Broj pacijenata uključenih u analizu ALT-a.

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

Antinuklearna antitela (ANA)/ Anti-dvolančana DNK (dsDNK) antitela

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

Pedijatrijska populacija

Pacijenti sa juvenilnim reumatoidnim artritisom

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

Reakcije na infuziju

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

Imunogenost

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

Infekcije

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

Pedijatrijski pacijenti sa Kronovom bolešću

Sledeće neželjene reakcije prijavljene su češće kod pedijatrijskih pacijenata sa Kronovom bolešću uključenih u REACH studiju (videti odeljak 5.1) nego kod odraslih pacijenata sa Kronovom bolešću: anemija (10,7%), krv u stolici (9,7%), leukopenija (8,7%), crvenilo (8,7%), virusna infekcija (7,8%), neutropenija (6,8%), bakterijska infekcija (5,8%) i alergijska reakcija respiratornog trakta (5,8%). Takođe, prijavljen je i prelom kosti (6,8%), međutim nije ustanovljena uzročna veza. Ostale posebne napomene navedene su u tekstu koji sledi.

Reakcije vezane za infuziju

U REACH studiji, 17,5% randomizovanih pacijenata imalo je 1 ili više reakcija na infuziju. Nije bilo ozbiljnih reakcija na infuziju, a 2 ispitanika u REACH studiji imalo je anafilaktičke reakcije koje nisu bile ozbiljne.

Imunogenost

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

Infekcije

U REACH studiji, infekcije su prijavljene kod 56,3% randomizovanih ispitanika koji su primali infliksimab. Infekcije su prijavljene češće kod ispitanika koji su primali infuzije svakih 8 nedelja (73,6%), nego kod onih koji su primali svakih 12 nedelja (38,0%), pri čemu su ozbiljne infekcije prijavljene kod 3 ispitanika koji su terapiju održavanja primali svakih 8 nedelja i kod 4 ispitanika koji su je primali svakih 12 nedelja. Najčešće prijavljene infekcije bile su infekcije gornjeg respiratornog trakta i upala ždrela, a najčešće prijavljena ozbiljna infekcija bila je apsces. Prijavljena su i tri slučaja pneumonije (1 ozbiljan) i 2 slučaja herpes zostera (oba nisu ozbiljna).

Pedijatrijski pacijenti sa ulceroznim kolitisom

Sveukupno, neželjene reakcije prijavljene kod pedijatrijskih pacijenata sa ulceroznim kolitisom u C0168T72 studiji i kod odraslih pacijenata sa ulceroznim kolitisom u ACT1 i ACT2 studijama su uglavnom bile konzistentne. U C0168T72 studiji, najčešće neželjene reakcije bile su infekcije gornjeg respiratornog trakta, faringitis, abdominalni bol, groznica i glavobolja. Najčešći neželjeni događaj je bio pogoršanje ulceroznog

kolitisa, čija je incidenca bila viša kod pacijenata koji su primali infuzije na svakih 12 nedelja, u poređenju sa pacijentima koji su primali infuzije na svakih 8 nedelja.

Reakcije vezane za infuziju

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

Imunogenost

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

Infekcije

Infekcije su prijavljene kod 31 (51,7%) od 60 lečenih pacijenata u C0168T72 studiji, od kojih je kod njih 22 (36,7%) bila potrebna oralna ili parenteralna antibiotska terapija. Procenat pacijenata sa infekcijama u C0168T72 studiji bio je sličan kao u studiji sprovedenoj na pedijatrijskim pacijentima sa Kronovom bolešću (REACH studija), ali veći nego procenat odraslih pacijenata sa ulceroznim kolitisom (ACT1 i ACT2 studije). Ukupna incidenca infekcija u C0168T72 studiji bila je 13/22 (59%), odnosno 14/23 (60,9%) u grupama koje su primale terapiju održavanja na svakih 8, odnosno 12 nedelja.

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

U ovoj studiji je bilo više pacijenata u grupi uzrasta od 12 do 17 godina nego u grupi uzrasta od 6 do 11 godina (45/60 [75,0%]) naspram 15/60 [25,0%]). Iako je broj pacijenata u svakoj podgrupi bio suviše mali da bi se doneo konačan zaključak o uticaju uzrasta na bezbednost primene, procenat pacijenata sa ozbiljnim neželjenim događajima i prekidom terapije usled neželjenih događaja je bio veći u grupi mlađeg, nego u grupi starijeg uzrasta. Iako je procenat pacijenata koji su dobili infekciju takođe bio veći u grupi mlađeg uzrasta, procenat pacijenata sa ozbiljnim infekcijama je bio sličan u obe grupe. Ukupni procenat neželjenih događaja i reakcija na infuziju je bio sličan između grupa pacijenata uzrasta od 6 do 11 godina i uzrasta od 12 do 17 godina.

Postmarketinško iskustvo

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

Ostale posebne populacije

Stariji pacijenti

U kliničkim studijama reumatoidnog artritisa, učestalost ozbiljnih infekcija u grupi koja je lečena infliksimabom i metotreksatom bila je veća kod pacijenata od 65 ili više godina (11,3%) nego kod pacijenata mlađih od 65 godina (4,6%). Kod pacijenata koji su lečeni samo metotreksatom, učestalost ozbiljnih infekcija iznosila je 5,2% kod pacijenata od 65 ili više godina u poređenju sa 2,7% kod pacijenata mlađih od 65 godina (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

4.9. Predoziranje

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: inhibitori faktora nekroze tumora alfa (TNF α)

ATC šifra: L04AB02

Inflectra je biološki sličan lek.

Mehanizam dejstva

Infliksimab je himerno humano-mišje monoklonsko antitelo koje se sa visokim afinitetom vezuje kako za solubilne tako i za transmembranske oblike TNF α , ali ne i za limfotoksin α (TNF β).

Farmakodinamsko dejstvo

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

Povišene koncentracije TNF α otkrivene su u zglobovima pacijenata sa reumatoidnim artritismom i povezane su sa povećanom aktivnošću bolesti. Tokom lečenja reumatoidnog artritisa infliksimabom smanjila se infiltracija inflamatornih ćelija u područjima upale zgloba, kao i ekspresija molekula koji posreduju u ćelijskoj adheziji, hemoatrakciji i degradaciji tkiva. Posle lečenja infliksimabom, pacijenti su imali snižene nivoe serumskog interleukina 6 (IL-6) i C-reaktivnog proteina (CRP) u odnosu na vrednosti na početku lečenja, dok je kod pacijenata sa reumatoidnim artritismom i sniženim nivoom hemoglobina na početku lečenja došlo do povišenja nivoa hemoglobina. U odnosu na ćelije nelečenih pacijenata nije uočeno značajno smanjenje broja ili proliferativnog odgovora limfocita u perifernoj krvi pacijenata koji su primali infliksimab prilikom *in vitro* mitogene stimulacije. Kod pacijenata sa psorijazom, lečenje infliksimabom dovelo je do smanjenja inflamacije epiderma i normalizacije diferencijacije keratinocita u psorijatičnim plakovima. Kod psorijatičnog artritisa, kratkoročno lečenje infliksimabom smanjilo je broj T-ćelija i krvnih sudova u sinovijalnoj membrani kože zahvaćenoj psorijazom.

Histološkom analizom uzoraka kolona uzetih biopsijom pre i 4 nedelje posle primene infliksimaba, utvrđeno je značajno smanjenje merljivog TNF α . Takođe, primena infliksimaba kod pacijenata sa Kronovom bolešću dovodi se u vezu sa značajnim smanjenjem uobičajeno povišenih vrednosti serumskog inflamatornog markera, CRP-a. Kod pacijenata koji su primali infliksimab, ukupan broj perifernih belih krvnih zrnaca bio je minimalno promenjen, iako su promene kod limfocita, monocita i neutrofila odražavale pomeranje ka normalnim vrednostima. Mononuklearne ćelije periferne krvi (PBMC) kod pacijenata koji su primali infliksimab pokazale su neumanjen proliferativni odgovor na stimulaciju, u poređenju sa pacijentima koji

nisu primali lek. Posle lečenja infliksimabom nisu primećene značajne promene u proizvodnji citokina od strane PBMC. Analiza mononuklearnih ćelija u lamini propriji dobijenih biopsijom intestinalne mukoze, pokazala je da je lečenje infliksimabom dovelo do smanjenja broja ćelija sposobnih da ekspimiraju TNF_{α} i interferon γ . Dodatne histološke analize pružile su dokaze da lečenje infliksimabom smanjuje infiltraciju inflamatornih ćelija u zahvaćene oblasti creva, kao i prisustvo markera inflamacije na tim mestima. Endoskopske analize intestinalne mukoze pružile su dokaze o zaceljenju mukoze kod pacijenata koji su primali infliksimab.

Klinička efikasnost i bezbednost

Reumatoidni artritis kod odraslih

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

Primarni ishodi bili su smanjenje znakova i simptoma prema kriterijumima Američkog reumatološkog društva (engl. *American College of Rheumatology*, ACR) (ACR20 za ATTRACT, granična vrednost ACR-N za ASPIRE), prevencija strukturnog oštećenja zglobova i poboljšanje funkcionalne sposobnosti. Smanjenje znakova i simptoma bilo je definisano kao poboljšanje od najmanje 20% (ACR20) kako kod osetljivih tako i otečenih zglobova, kao i poboljšanje u 3 od sledećih 5 kriterijuma: (1) opšta procena istraživača, (2) opšta procena pacijenta, (3) funkcionalna mera/mera invaliditeta, (4) vizuelna analogna skala bola i (5) brzina sedimentacije eritrocita ili C-reaktivnog proteina. Za ACR-N su korišćeni isti kriterijumi kao i za ACR20, a rezultat je dobijen preračunavanjem najmanjeg procenta poboljšanja broja otečenih zglobova, broja osetljivih zglobova, i medijana vrednosti preostalih 5 komponenti ACR odgovora. Strukturno oštećenje zgloba (erozije i sužavanje prostora u zglobovima) u rukama i stopalima mereno je promenom, u odnosu na početnu vrednost prema „van der Heijde-modifikovanoj Sharp“ skali (0-440). Upitnik o zdravstvenoj proceni (engl. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ; skala 0-3) primenjen je za merenje prosečne promene u fizičkoj funkciji pacijenata tokom vremena u odnosu na funkciju na početku ispitivanja.

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

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

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

Tabela 3

Dejstvo na ACR20, Strukturno oštećenje zgloba i fizičku funkciju u 54. nedelji, ATTRACT

	Kontrolna grupa ^a	infliksimab ^b				Ukupno infliksimab ^b
		3 mg/kg svakih 8 ned	3 mg/kg svake 4 ned	10 mg/kg svakih 8 ned	10 mg/kg svake 4 ned	
Pacijenti sa ACR20 reakcijom/ Procenjeni pacijenti (%)	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Ukupni rezultat ^d (van der Heijdeova modifikovana Sharp skala)						
Promena od početne vrednosti (Srednja vrednost ± SD ^e)	7.0 ± 10.3	1.3 ± 6.0	1.6 ± 8.5	0.2 ± 3.6	-0.7 ± 3.8	0.6 ± 5.9
Medijana (inter-kvartilni opseg)	4.0 (0.5,9.7)	0.5 (-1.5,3.0)	0.1 (-2.5,3.0)	0.5 (-1.5,2.0)	-0.5 (-3.0,1.5)	0.0 (-1.8,2.0)
Pacijenti bez pogoršanja/ procenjeni pacijenti (%) ^c	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
HAQ promena od početne vrednosti s vremenom ^e (procenjeni pacijenti)	87	86	85	87	81	339
Srednja vrednost ± SD ^e	0.2 ± 0.3	0.4 ± 0.3	0.5 ± 0.4	0.5 ± 0.5	0.4 ± 0.4	0.4 ± 0.4

^a kontrolna grupa = Svi pacijenti su imali aktivni reumatoidni artritis uprkos lečenju stabilnim dozama metotreksata u periodu od 6 meseci pre početka studije i morali su da nastave sa uzimanjem istih doza u toku cele studije. Dozvoljena je bila istovremena upotreba doza oralnih kortikosterioda (≤ 10 mg/dan) i/ili nesteroidnih antiinflamatornih lekova, a davali su se i suplementi folata.

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

^c p < 0.001, za svaku grupu koja je primala infliksimab u odnosu na kontrolnu grupu

^d veće vrednosti ukazuju na veće oštećenje zgloba.

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

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

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

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

Tabela 4

Dejstva na ACRn, Strukturno oštećenje zgloba i fizičku funkciju u 54. nedelji, ASPIRE

	Infliksimab + MTX			
	Placebo + MTX	3 mg/kg	6 mg/kg	Kombinovano
Broj randomizovanih ispitanika	282	359	363	722
Procenat poboljšanja ACR				
Srednja vrednost \pm SD ^a	24.8 \pm 59.7	37.3 \pm 52.8	42.0 \pm 47.3	39.6 \pm 50.1
Promena od početnog stanja u ukupnom rezultatu van der Heijde- modifikovana Sharp skale ^b				
Srednja vrednost \pm SD ^a	3.70 \pm 9.61	0.42 \pm 5.82	0.51 \pm 5.55	0.46 \pm 5.68
Medijana	0.43	0.00	0.00	0.00
Prosek poboljšanja HAQ u odnosu na početno stanje, analizirano tokom perioda od 30. nedelje do 54. nedelje ^c				
Srednja vrednost \pm SD ^d	0.68 \pm 0.63	0.80 \pm 0.65	0.88 \pm 0.65	0.84 \pm 0.65
^a p < 0.001, za svaku grupu koja je primala infliksimab u odnosu na kontrolnu grupu ^b veće vrednosti ukazuju na veće oštećenje zgloba. ^c HAQ = Upitnik o zdravstvenoj proceni (engl. <i>Health Assessment Questionnaire</i>); veće vrednosti ukazuju na manji invaliditet. ^d p = 0.030 za grupu koja je primala dozu od 3 mg/kg i p < 0.001 za grupu koja je primala dozu od 6 mg/kg u odnosu na placebo + MTX.				

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

Kronova bolest kod odraslih*Uvodna terapija kod umerenog do teškog oblika aktivne Kronove bolesti*

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

Primarni ishod bio je procenat pacijenata koji su pokazali klinički odgovor, definisan kao smanjenje CDAI za \geq 70 bodova u odnosu na početne vrednosti posle 4 nedelje, bez povećanja potrebe za primenom lekova koji se daju za Kronovu bolest ili hirurškog lečenja Kronove bolesti. Pacijenti koji su odgovorili na lečenje posle 4 nedelje praćeni su do 12. nedelje. Sekundarni ishodi uključili su procenat pacijenata u kliničkoj remisiji posle 4 nedelje lečenja (CDAI < 150) i održivost kliničkog odgovora tokom vremena.

Četvrte nedelje posle primene jedne doze, 22/27 (81%) pacijenata koji su primali infliksimab u dozi od 5 mg/kg ostvarili su klinički odgovor, u odnosu na 4/25 (16%) pacijenata koji su primali placebo (p < 0.001). Takođe, u 4. nedelji, 13/27 (48%) pacijenata koji su primali infliksimab ostvarili su kliničku remisiju bolesti (CDAI < 150), u odnosu na 1/25 (4%) pacijenata koji su primali placebo. Odgovor na lečenje je zabeležen u periodu od 2 nedelje, a najjači je bio u 4. nedelji. Na poslednjem pregledu posle 12 nedelja, 13/27 (48%) pacijenata koji su primali infliksimab i dalje je pokazivalo klinički odgovor na lečenje.

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

Ukupno 573 pacijenta sa umerenom do teškom aktivnom Kronovom bolešću ($CDAI \geq 220 \leq 400$) primilo je jednu infuziju infliksimaba od 5 mg/kg u nultoj nedelji. Od 580 uključenih pacijenata 178 (30.7%) je imalo težak oblik bolesti (CDAI rezultat > 300 uz istovremenu primenu kortikosteroida i/ili imunosupresiva), što je odgovaralo populaciji koja je definisana u indikaciji (videti odeljak 4.1). U 2. nedelji, procenjen je klinički odgovor kod svih pacijenata koji su potom randomizovani u jednu od 3 terapijske grupe: grupu koja je kao terapiju održavanja primala placebo, grupu koja je kao terapiju održavanja primala infuziju u dozi od 5 mg/kg i grupu koja je kao terapiju održavanja primala infuziju u dozi od 10 mg/kg. Pacijenti u sve 3 grupe primali su ponovne infuzije u 2. i 6. nedelji, a zatim svakih 8 nedelja posle toga.

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

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

Tabela 5

Dejstva na stope odgovora i remisije, podaci iz ACCENT I studije (pacijenti koji su ostvarili reakciju u 2. nedelji)

	ACCENT I (pacijenti koji su ostvarili reakciju u 2. nedelji) % pacijenata		
	Terapija održavanja placebo (n=110)	Terapija održavanja infliksimabom 5 mg/kg (n=113) (p vrednost)	Terapija održavanja infliksimabom 10 mg/kg (n=112) (p vrednost)
Medijana vremena do gubitka reakcije u periodu do 54. nedelje	19 nedelja	38 nedelja (0.002)	>54 nedelje (<0.001)
30. nedelja			
Klinički odgovor ^a	27.3	51.3 (<0.001)	59.1 (<0.001)
Klinička remisija	20.9	38.9 (0.003)	45.5 (<0.001)
Remisija bez steroida	10.7 (6/56)	31.0 (18/58) (0.008)	36.8 (21/57) (0.001)
54. nedelja			
Klinički odgovor ^a	15.5	38.1 (<0.001)	47.7 (<0.001)
Klinička remisija	13.6	28.3 (0.007)	38.4 (<0.001)
Neprekidna remisija bez steroida ^b	5.7 (3/53)	17.9 (10/56) (0.075)	28.6 (16/56) (0.002)
^a Smanjenje $CDAI \geq 25\%$ i ≥ 70 bodova. ^b $CDAI < 150$ i u 30. i u 54. nedelji, bez uzimanja kortikosteroida 3 meseca pre 54. nedelje kod pacijenata koji su primali kortikosteroide na početku studije.			

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

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

Infliksimab sa ili bez AZA procenjen je u randomizovanoj, dvostruko slepoj studiji sa aktivnim komparatorom (SONIC) kod 508 odraslih pacijenata sa umerenom do teškom Kronovom bolešću (CDAI $\geq 220 \leq 450$) koji pre početka studije nisu primali biološku terapiju niti imunosupresive i kod kojih je ova bolest u proseku trajala 2,3 godine. Na početku studije, 27,4% pacijenata je primalo sistemske kortikosteriode, 14,2% pacijenata je primalo budesonid, a 54,3% pacijenata je primalo 5-ASA jedinjenja. Pacijenti su bili randomizovani u grupu koja je primala AZA monoterapiju, grupu koja je primala infliksimab monoterapiju, ili u grupu koja je primala kombinovanu terapiju infliksimab + AZA. Infliksimab je primenjen u dozi od 5 mg/kg u 0., 2. i 6. nedelji, a zatim svakih 8 nedelja. AZA se primenjivao u dozi od 2.5 mg/kg dnevno.

Primarni ishod studije bila je klinička remisija bez primene kortikosteroida u 26. nedelji, što je značilo da pacijent u kliničkoj remisiji (CDAI < 150) najmanje tri nedelje nije uzimao peroralne sistemske kortikosteroide (prednizon ili ekvivalentan lek), ni budesonid u dozi od > 6 mg/dan. Rezultati su prikazani u Tabeli 6. Procenat pacijenata sa zaceljenjem mukoze u 26. nedelji bio je značajno veći u grupi koja je primala kombinaciju infliksimab + AZA (43,9%, $p < 0.001$) i grupi koja je primala infliksimab monoterapiju (30,1%, $p = 0.023$), u poređenju sa grupom koja je primala AZA monoterapiju (16,5%).

Tabela 6

Procenat pacijenata koji su ostvarili kliničku remisiju bez kortikosteroida u 26. nedelji, SONIC

	AZA Monoterapija	Infliksimab Monoterapija	Infliksimab + AZA Kombinovana terapija
26. nedelja			
Svi randomizovani pacijenti	30.0% (51/170)	44.4% (75/169) ($p = 0.006$)*	56.8% (96/169) ($p < 0.001$)*
* P-vrednosti se odnose na poređenje svake grupe koja je primala infliksimab sa grupom koja je primala AZA monoterapiju.			

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

Indukciona terapija kod fistulizirajuće aktivne Kronove bolesti

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

Istovremena upotreba ustaljenih doza konvencionalnih lekova je bila dozvoljena i 83% pacijenata nastavilo je da prima najmanje jedan od tih lekova. Pacijenti su primali po tri doze ili placebo ili infliksimaba u 0., 2. i 6. nedelji. Pacijenti su praćeni tokom narednih 26 nedelja. Primarni ishod bio je procenat pacijenata kod kojih se ostvario klinički odgovor, a koji je definisan kao $\geq 50\%$ -tno smanjenje početnog broja fistula koje su

se drenirale na lagani pritisak u najmanje dve uzastopne posete lekaru (sa razmakom od 4 nedelje), bez povećanja doze lekova za Kronovu bolest ili hirurškog lečenja Kronove bolesti.

Kod šezdeset osam procenata (21/31) pacijenata lečenih infliksimabom u dozi od 5 mg/kg postignut je klinički odgovor u odnosu na 26% (8/31) pacijenata koji su primali placebo ($p = 0.002$). Medijana vremena do pojave kliničkog odgovora kod pacijenata koji su primali infliksimab iznosila je 2 nedelje. Medijana trajanje odgovora bila je 12 nedelja. Pored toga, zatvaranje svih fistula ostvareno je kod 55% pacijenata koji su primali infliksimab u poređenju sa 13% pacijenata koji su primali placebo ($p = 0.001$).

Terapija održavanja kod fistulizirajuće aktivne Kronove bolesti

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

Pacijenti kod kojih je došlo do odgovora u 14. nedelji (195/282) analizirani su za primarni ishod, koji je definisan kao vreme od randomizacije do gubitka odgovora (videti Tabelu 7). Postepeno smanjenje doze kortikosteroida bilo je dopušteno posle 6. nedelje.

Tabela 7

Efekte na stopu odgovora, podaci iz ACCENT II studije (Pacijenti koji su odreagovali u 14. nedelji)

	ACCENT II (Pacijenti koji su odreagovali u 14. nedelji)		
	Terapija održavanja placebo (n=99)	Terapija održavanja infliksimabom (5 mg/kg) (n=96)	p-vrednost
Medijana vremena do gubitka odgovora u periodu do 54. nedelje	14 nedelja	> 40 nedelja	< 0.001

54. nedelja			
Odgovor fistula (%) ^a	23.5	46.2	0.001
Kompletni odgovor fistula (%) ^b	19.4	36.3	0.009
^a Smanjenje početnog broja fistula iz kojih se cedi sadržaj za $\geq 50\%$ tokom perioda od ≥ 4 nedelje			
^b Odsustvo bilo kojih fistula iz kojih se cedi sadržaj			

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

Nije bilo značajne razlike između placeba i infliksimaba s obzirom na procenat pacijenata kod kojih su fistule ostale zatvorene do kraja 54. nedelje, s obzirom na simptome kao što su proktalgija, apscesi i infekcije mokraćnih puteva, kao ni s obzirom na broj novonastalih fistula tokom lečenja.

Terapija održavanja infliksimabom svakih 8 nedelja značajno je smanjila broj hospitalizacija i operacija vezanih za bolest u poređenju sa placebo. Štaviše, primećeno je smanjenje upotrebe kortikosteroida i poboljšanje kvaliteta života.

Ulcerozni kolitis kod odraslih pacijenata

Bezbednost i efikasnost infliksimaba procenjeni su u dve (ACT 1 i ACT 2) randomizovane, dvostruko slepe, placebo-kontrolisane kliničke studije kod odraslih pacijenata sa umerenim do teškim aktivnim ulceroznim kolitisom (Mayo skor od 6 do 12; pod-rezultat endoskopije ≥ 2) koji nisu na odgovarajući način odgovorili na konvencionalnu terapiju [oralne kortikosteriode, aminosalicilate i/ili imunomodulatore (6-MP, AZA)]. Istovremena upotreba ustaljenih doza oralnih aminosalicilata, kortikosterioda i/ili imunomodulatora bila je dozvoljena. U obe studije, pacijenti su bili randomizovani tako da su primali ili placebo, ili 5 mg/kg infliksimaba ili 10 mg/kg infliksimaba i to u 0., 2., 6., 14. i 22. nedelji, a u ACT 1 studiji i još u 30., 38. i 46. nedelji. Postepeno smanjenje doze kortikosterioda bilo je dopušteno posle 8. nedelje.

Tabela 8

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

	Placebo	Infliksimab		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Zbirni podaci
Broj randomizovanih ispitanika	244	242	242	484
Procenat ispitanika sa kliničkim odgovorom i održanim kliničkim odgovorom				
Klinički odgovor u 8. nedelji ^a	33.2%	66.9%	65.3%	66.1%
Klinički odgovor u 30. nedelji ^a	27.9%	49.6%	55.4%	52.5%
Održani odgovor (klinički odgovor i u 8. i u 30. nedelji) ^a	19.3%	45.0%	49.6%	47.3%
Procenat ispitanika u kliničkoj remisiji i održanoj remisiji				
Klinička remisija u 8. nedelji ^a	10.2%	36.4%	29.8%	33.1%
Klinička remisija u 30. nedelji ^a	13.1%	29.8%	36.4%	33.1%
Održiva remisija (u remisiji i u 8. i u 30. nedelji) ^a	5.3%	19.0%	24.4%	21.7%
Procenat ispitanika sa zaceljenjem mukoze				
Zaceljenje mukoze u 8. nedelji ^a	32.4%	61.2%	60.3%	60.7%
Zaceljenje mukoze u 30. nedelji ^a	27.5%	48.3%	52.9%	50.6%

^a: $p < 0.001$ za svaku infliksimab terapijsku grupu u poređenju sa placebom

Efikasnost infliksimaba do 54. nedelje procenjivala se u okviru studije ACT 1.

U 54. nedelji, 44,9% pacijenata iz grupe koja je primala kombinovanu infliksimab terapiju imalo je klinički odgovor, u poređenju sa 19,8% pacijenata iz placebo grupe ($p < 0.001$). Kod pacijenata iz kombinovane infliksimab grupe u 54. nedelji zabeležen je veći procenat pacijenata u kliničkoj remisiji nego u grupi koja je primala placebo (34,6% naspram 16,5%, $p < 0,001$), kao i veći procenat pacijenata kod kojih je došlo do zaceljenja mukoze (46,1% lečenih infliksimabom naspram 18,2% pacijenata koji su primali placebo, $p < 0,001$). Procenati pacijenata sa održivim terapijskim odgovorom i održivom remisijom u 54. nedelji bili su veći u kombinovanoj infliksimab grupi nego u placebo grupi (37,9% naspram 14,0%, $p < 0.001$; i 20,2% naspram 6,6%, $p < 0.001$).

Veći procenat pacijenata iz kombinovane infliksimab grupe mogao je da prekine upotrebu kortikosterioda pri čemu je ostao u kliničkoj remisiji u poređenju sa placebo grupom kako u 30. nedelji (22,3% u odnosu na 7,2%, $p < 0,001$, podaci dobijeni iz ACT 1 & ACT 2), tako i u 54. nedelji (21,0% u odnosu na 8,9%, $p = 0.022$, ACT1 podaci).

Zbirni podaci iz ACT 1 i ACT 2 studija i njihovih nastavaka, analizirani od početka do kraja 54. nedelje, pokazali su da je pri lečenju infliksimabom smanjen broj hospitalizacija kao i hirurških intervencija vezanih za ulcerozni kolitis. Broj hospitalizacija vezanih za ulcerozni kolitis bio je znatno manji u grupama koje su primale dozu infliksimaba od 5 mg/kg odnosno 10 mg/kg u odnosu na grupu koja je primala placebo

(prosečan broj hospitalizacija na 100 pacijent-godina: 21 odnosno 19 u odnosu na 40 u placebo grupi; $p=0.019$, odnosno $p=0.007$). Broj hirurških intervencija zbog ulceroznog kolitisa takođe je bio manji u grupama koje su primale dozu infliksimaba od 5 mg/kg odnosno 10 mg/kg u odnosu na grupu koja je primala placebo (prosečan broj hirurških intervencija na 100 pacijent-godina: 22 odnosno 19 naspram 34; $p=0.145$ odnosno $p=0.022$).

Procenat pacijenata kod kojih je urađena kolektomija u bilo kom trenutku u periodu od 54 nedelje posle prve infuzije ispitivanog leka, prikupljen je i grupisan sa podacima iz ACT 1 i ACT 2 studija i njihovih nastavaka. Manji broj pacijenata je bio podvrgnut kolektomiji u grupi koja je primala infliksimab od 5 mg/kg (28/242 ili 11.6% [N.S.]) i grupi koja je primala infliksimab od 10 mg/kg (18/242 ili 7.4% [$p=0.011$]) nego u placebo grupi (36/244; 14.8%).

Smanjenje broja slučajeva kolektomije takođe je ispitano u jednoj drugoj randomizovanoj, dvostruko slepoj studiji (C0168Y06) na hospitalizovanim pacijentima ($n=45$) sa umerenim do teškim aktivnim ulceroznim kolitisom koji nisu reagovali na i.v. kortikosteriode i koji su stoga bili pod većim rizikom od kolektomije. Značajno manji broj kolektomija se javio u roku od 3 meseca posle infuzije u okviru studije kod pacijenata koji su primili jednu dozu infliksimaba od 5 mg/kg u poređenju sa pacijentima koji su primili placebo (29.2% naspram 66.7%, $p=0.017$).

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

Ankilozirajući spondilitis kod odraslih pacijenata

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

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

U drugoj kliničkoj studiji (ASSERT), 279 pacijenata je randomizovano u grupe koje su primale ili placebo (Grupa 1, $n=78$) ili 5 mg/kg infliksimab (Grupa 2, $n=201$) u 0., 2. i 6. nedelji, a zatim svakih 6 nedelja do ukupno 24 nedelje. Posle toga su svi ispitanici nastavili da primaju infliksimab svakih 6 nedelja do ukupno 96. nedelje. Grupa 1 primala je 5 mg/kg infliksimaba. U grupi 2, počev od infuzije u 36. nedelji, pacijenti koji su imali BASDAI ≥ 3 u dva uzastopna pregleda, primali su 7.5 mg/kg infliksimaba svakih 6 nedelja do 96. nedelje.

U ASSERT studiji, primećeno je poboljšanje znakova i simptoma već u 2. nedelji. U 24. nedelji, broj pacijenata kod kojih se pojavio ASAS 20 klinički odgovor bio je 15/78 (19%) u placebo grupi, i 123/201 (61%) u 5 mg/kg infliksimab grupi ($p<0.001$). 95 ispitanika iz grupe 2 je nastavilo da prima infliksimab u dozi od 5 mg/kg svakih 6 nedelja. U 102. nedelji, bilo je 80 ispitanika koji su i dalje primali infliksimab terapiju i među njima 71 (89%) su imali ASAS 20 klinički odgovor.

U P01522 studiji, takođe je primećeno poboljšanje znakova i simptoma već u 2. nedelji. U 12. nedelji, broj pacijenata koji su imali BASDAI 50 klinički odgovor bio je 3/35 (9%) u placebo grupi, i 20/35 (57%) u grupi koja je primala infliksimab u dozi od 5 mg/kg ($p<0.01$). 53 ispitanika su nastavili da primaju infliksimab u dozi od 5 mg/kg svakih 6 nedelja. U 102. nedelji, bilo je 49 ispitanika koji su i dalje primali infliksimab terapiju i među njima 30 (61%) su imali BASDAI 50 klinički odgovor.

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

Psorijazni artritis kod odraslih pacijenata

Efikasnost i bezbednost primene infliksimaba procenjivani su u dve multicentrične, dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije na pacijentima sa aktivnim psorijaznim artritisom.

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

U drugoj kliničkoj studiji (IMPACT 2), efikasnost i bezbednost infliksimaba ispitivani su na 200 pacijenata sa aktivnim psorijaznim artritisom (≥ 5 otečenih zglobova i ≥ 5 bolnih zglobova). Četrdeset šest posto pacijenata nastavilo je da prima ustaljene doze metotreksata (≤ 25 mg/nedelja). U toku dvostruko-slepe faze koja je trajala 24 nedelje, pacijenti su primali ili 5 mg/kg infliksimaba ili placebo u 0., 2., 6., 14., i 22. nedelji (100 pacijenata u svakoj grupi). U 16. nedelji, 47 placebo pacijenti sa $< 10\%$ poboljšanja u odnosu na početno stanje u grupama sa otečenim i bolnim zglobovima prebačeni su na indukcionu terapiju infliksimabom (rani prelazak). U 24. nedelji, svi placebo pacijenti prebačeni su na indukcionu terapiju infliksimabom. Svi pacijenti su nastavili da primaju lek do 46. nedelje.

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

Tabela 9

Dejstvo na ACR i PASI u studijama IMPACT i IMPACT 2

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (16. nedelja)	Infliksimab (16. nedelja)	Infliksimab (98. nedelja)	Placebo (24. nedelja)	Infliksimab (24. nedelja)	Infliksimab (54. nedelja)
Randomizovani pacijenti	52	52	N/A ^a	100	100	100
ACR reakcija (% pacijenata)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR 20 reakcija*	5(10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
ACR 50 reakcija*	0(0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41(41%)	33 (33%)
ACR 70 reakcija*	0(0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
PASI reakcija (% pacijenata) ^b						
N				87	83	82
PASI 75 reakcija **				1 (1%)	50 (60%)	40 (48.8%)

* ITT-analiza gde su pacijenti sa nedostajućim podacima klasifikovani kao pacijenti kod kojih se nije javila reakcija

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

^b Na osnovu pacijenata sa PASI ≥ 2.5 na početku studije IMPACT, i pacijenata sa $\geq 3\%$ BSA kože zahvaćene psorijazom na početku studije IMPACT 2

** PASI 75 reakcija u IMPACT studiji nije uključena zbog malog N; $p < 0.001$ za infliksimab u odnosu na placebo u 24. nedelji u IMPACT 2 studiji.

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

U studiji IMPACT 2 praćene su radiografske promene zglobova. Radiografski snimci šaka i stopala načinjeni su na početku studije, u 24. i 54. nedelji. Infliksimab terapija smanjila je brzinu napredovanja perifernog oštećenja zglobova u poređenju sa placebo terapijom, što je bila primarna mera ishoda u 24. nedelji, mereno na osnovu promene od početnog stanja u ukupnom rezultatu modifikovane vdH-S skale (prosečni rezultat \pm SD bio je 0.82 ± 2.62 u placebo grupi u poređenju sa -0.70 ± 2.53 u infliksimab grupi; $p < 0.001$). U infliksimab grupi, prosečna promena ukupnog rezultata modifikovane vdH-S skale ostala je ispod 0 u 54. nedelji.

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

Psorijaza kod odraslih

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

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

U okviru SPIRIT studije, procenat pacijenata koji su ostvarili PASI 75 u 10. nedelji bio je 71.7% u 3 mg/kg infliksimab grupi, 87.9% u 5 mg/kg infliksimab grupi i 5.9% u placebo grupi ($p < 0.001$). Do 26. nedelje, dvadeset nedelja posle poslednje doze uvodne terapije, 30% pacijenata u 5 mg/kg grupi i 13.8% pacijenata u 3mg/kg grupi bili su pacijenti koji su ostvarili reakciju PASI 75. Između 6. i 26. nedelje, simptomi psorijaze postepeno su se vratili u medijanu vremena recidiva bolesti od > 20 nedelja. Nije primećeno ponovno javljanje simptoma.

U okviru EXPRESS studije procenjivana je efikasnost uvodne terapije i terapije održavanja infliksimabom kod 378 pacijenata sa plak psorijazom. Pacijenti su primali 5 mg/kg infliksimab ili placebo infuzije u 0., 2. i 6. nedelji, a posle toga terapiju održavanja svakih 8 nedelja do 22. nedelje u placebo grupi i do 46. nedelje u infliksimab grupi. U 24. nedelji, placebo grupa prebačena je na uvodnu terapiju infliksimabom (5 mg/kg), a zatim na terapiju održavanja infliksimabom (5 mg/kg). Psorijaza noktiju procenjena je primenom Indeksa težine psorijaze noktiju (engl. *Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI). Pre toga, 71.4% pacijenata je primilo terapiju PUVA, metotreksat, ciklosporin ili acitretin, premda nisu svi nužno bili rezistentni na terapiju. Ključni rezultati prikazani su u Tabeli 10. Kod ispitanika koji su primali infliksimab, značajne PASI 50 reakcije bile su očigledne pri prvoj poseti lekaru (2. nedelja), a PASI 75 reakcije pri drugoj poseti lekaru (6. nedelja). Efikasnost je bila slična u podgrupi pacijenata koji su prethodno bili izloženi sistemskim terapijama, u poređenju sa ukupnom populacijom studije.

Tabela 10

Pregled PASI reakcija, PGA reakcija i procenat pacijenata sa oporavkom svih noktiju u 10., 24. i 50. nedelji, EXPRESS.

	Placebo → Infliksimab 5 mg/kg (u 24. nedelji)	Infliksimab 5 mg/kg
10. nedelja		
N	77	301
≥ 90% poboljšanje	1 (1.3%)	172 (57.1%) ^a
≥ 75% poboljšanje	2 (2.6%)	242 (80.4%) ^a
≥ 50% poboljšanje	6 (7.8%)	274 (91.0%)
PGA oporavljenih (0) ili minimum (1)	3 (3.9%)	242 (82.9%) ^{ab}
PGA oporavljenih (0), minimum (1) ili blago (2)	14 (18.2%)	275 (94.2%) ^{ab}
24. nedelja		
N	77	276
≥ 90% poboljšanje	1 (1.3%)	161 (58.3%) ^a
≥ 75% poboljšanje	3 (3.9%)	227 (82.2%) ^a
≥ 50% poboljšanje	5 (6.5%)	248 (89.9%)
PGA oporavljenih (0) ili minimum (1)	2 (2.6%)	203 (73.6%) ^a
PGA oporavljenih (0), minimum (1) ili blago (2)	15 (19.5%)	246 (89.1%) ^a
50. nedelja		
N	68	281
≥ 90% poboljšanje	34 (50.0%)	127 (45.2%)
≥ 75% poboljšanje	52 (76.5%)	170 (60.5%)
≥ 50% poboljšanje	61 (89.7%)	193 (68.7%)
PGA oporavljenih (0) ili minimum (1)	46 (67.6%)	149 (53.0%)
PGA oporavljenih (0), minimum (1) ili blago (2)	59 (86.8%)	189 (67.3%)
Svi nokti oporavljeni (bez psorijatičnih promena)^c		
10. nedelja	1/65(1.5%)	16/235 (6.8%)
24. nedelja	3/65 (4.6%)	58/223 (26,0%) ^a
50. nedelja	27/64 (42.2%)	92/226 (40.7%)
^a p < 0.001, za svaku grupu koja je primala infliksimab terapiju u odnosu na kontrolnu grupu		
^b n = 292		
^c Analiza je bila zasnovana na pacijentima koji su na početku imali psorijazu noktiju (81,8% pacijenata). Srednji rezultati NAPS skale na početku bili su 4,6 u infliksimab grupi i 4,3 u placebo grupi.		

Značajno poboljšanje u odnosu na početno stanje pokazalo se i u upitniku DLQI (p < 0.001) i u rezultatima fizičkih i mentalnih komponenti prema SF 36 upitniku (p < 0.001 za svaku komponentu koja je poređena).

Pedijatrijska populacija

Kronova bolest kod dece (6 do 17 godina)

U okviru REACH studije, 112 pacijenata (6 do 17 godina, medijana 13.0 godina) sa umerenom do teškom aktivnom Kronovom bolešću (medijana pedijatrijskog CDAI bila je 40) i sa neadekvatnom reakcijom na konvencionalne terapije primilo je 5 mg/kg infliksimaba u 0., 2., i 6. nedelji. Svi pacijenti su morali da primaju stabilne doze 6-MP, AZA ili MTX (35% je takođe primalo kortikosteroide na početku terapije).

Pacijenti, za koje je istraživač procenio da su postigli klinički odgovor u 10. nedelji, randomizovani su u dve grupe. Jedna grupa je kao terapiju održavanja primala dozu od 5 mg/kg infliksimaba svakih 8 nedelja, a druga svakih 12 nedelja. Ukoliko je u toku terapije održavanja došlo do gubitka odgovora, bio je dozvoljen prelazak na veću dozu (10 mg/kg) i/ili kraći interval između doza (8 nedelja). Trideset dva (32) pedijatrijska pacijenta, za koje je bilo moguće izvršiti evaluaciju, je prešlo u tu grupu (9 ispitanika u grupi koja je primala terapiju održavanja svakih 8 nedelja i 23 ispitanika u grupi koja ju je primala svakih 12 nedelja). Dvadeset četvero od tih pacijenata (75.0%) ponovo je ostvarilo kliničku reakciju posle prelaska.

Procenat ispitanika koji su imali kliničku reakciju u 10. nedelji bio je 88,4% (99/112). Procenat ispitanika koji su ostvarili kliničku remisiju u 10. nedelji bio je 58,9% (66/112).

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

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

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

Ulcerozni kolitis kod dece (6 do 17 godina)

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

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

Procenat pacijenata koji su pokazali klinički odgovor u 8. nedelji je bio 73,3% (44/60). Klinički odgovor u 8. nedelji je bio sličan kod pacijenata koji su na početku studije istovremeno uzimali imunomodulatore i onih koji nisu. U 8. nedelji je 33,3% pacijenata (17/51) bilo u kliničkoj remisiji, mereno skorom indeksa aktivnosti pedijatrijskog ulceroznog kolitisa (engl. *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*, PUCAI).

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

mereno PUCAI skorom u grupi koja je primala terapiju održavanja na svakih 8 nedelja, i 0% (0/13) u grupi koja je primala terapiju održavanja na svakih 12 nedelja.

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

Ostale pedijatrijske indikacije

Evropska agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja leka infliksimab u svim podgrupama pedijatrijske populacije za reumatoidni artritis, juvenilni idiopatski artritis, psorijatični artritis, ankilozirajući spondilitis, psorijazu i Kronovu bolest (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

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

Kod pojedinačnih doza od 3, 5 ili 10 mg/kg, medijana C_{max} vrednosti bile su 77, 118 i 277 mikrograma/mL, redom. Medijana terminalnog poluvremena eliminacije pri ovim dozama bio je u opsegu od 8 do 9.5 dana. Kod većine pacijenata, infliksimab se mogao pronaći u serumu najmanje 8 nedelja posle preporučene jednokratne doze od 5 mg/kg kod pacijenata sa Kronovom bolešću i doze održavanja kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom od 3 mg/kg svakih 8 nedelja.

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

Pedijatrijska populacija

Populaciona farmakokinetička analiza zasnovana na podacima dobijenim kod pacijenata sa ulceroznim kolitisom (N=60), Kronovom bolešću (N=112), juvenilnim reumatoidnim artritisom (N=117) i Kawasakijevom bolešću (N=16) sa sveukupnim opsegom uzrasta od 2 meseca do 17 godina, ukazala je da je izloženost infliksimabu nelinearno zavisna od telesne mase. Posle primene 5 mg/kg infliksimaba svakih 8 nedelja, predviđena izloženost infliksimabu u stanju dinamičke ravnoteže (površina ispod krive koncentracija-vreme u stanju ravnoteže - AUC_{SS}) kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 6 do 17 godina je bila približno 20% niža nego predviđena izloženost u stanju dinamičke ravnoteže kod odraslih pacijenata. Za medijanu AUC_{SS} kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 godine do manje od 6 godina, predviđena je vrednost za oko 40% manja nego kod odraslih pacijenata, iako je broj pacijenata na kojem se zasniva ta procena ograničen.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Infliksimab nema unakrsnu reaktivnost sa TNF_{α} drugih vrsta osim sa TNF_{α} ljudi i šimpanzi. Iz tog razloga, konvencionalni pretklinički podaci o bezbednosti infliksimaba su ograničeni. U studiji o razvojnoj

toksičnosti koja je sprovedena na miševima primenom analognog antitela koje selektivno inhibira funkcionalnu aktivnost TNF α kod miša, nije bilo znakova toksičnosti kod majke, embriotoksičnosti ili teratogenosti. U studiji plodnosti i opšte reproduktivne funkcije, broj skotnih miševa bio je smanjen posle primene istog analognog antitela. Nepoznato je da li je taj nalaz rezultat dejstva na mužjake i/ili ženke. U šestomesečnoj studiji toksičnosti ponovljene doze, primenom istog analognog antitela protiv TNF α , kod miša, primećene su kristalne naslage na kapsuli sočiva kod nekih od mužjaka koji su primali terapiju. Nisu vršeni posebni oftalmološki pregledi pacijenata da bi se istražio značaj ovog nalaza kod ljudi.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

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

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj se lek ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

Pre rekonstitucije:

Pet (5) godina na temperaturi od 2 °C-8 °C.

Inflectra se može čuvati na temperaturi do najviše 25 °C tokom jednokratnog perioda do 6 meseci, ali ne izvan originalnog roka upotrebe. Novi rok upotrebe mora biti napisan na kutiji leka. Nakon što se izvadi iz frižidera, Inflectra se ne sme vratiti u frižider zbog čuvanja.

Nakon rekonstitucije i razblaženja:

Fizičko-hemijska stabilnost rekonstituisanog rastvora pokazana je za 24 sata pri čuvanju na temperaturi do 25 °C. Sa mikrobiološke tačke gledišta infuzioni rastvor upotrebiti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika i ne smeju biti duži od 24h na 2-8 °C, osim ukoliko se rekonstitucija/razblaženje ne odvijaju u kontrolisanim i validiranim aseptičkim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (od 2 °C do 8 °C).

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

Za uslove čuvanja posle rekonstitucije leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je staklena bočica zapremine 20 mL (od borosilikatnog stakla tipa I), zatvorena čepom od butil gume, aluminijumskim prstenom i plastičnim *flip-off* poklopcem.

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica i Uputstvo za lek.

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

1. Potrebno je da se izračuna doza i broj Inflectra bočica. Svaka Inflectra bočica sadrži 100 mg infliksimaba. Potrebno je da se izračuna ukupna zapremina rekonstituisanog rastvora leka Inflectra.
2. U aseptičnim uslovima, treba rekonstituisati svaku bočicu leka Inflectra sa 10 mL vode za injekciju, koristeći špic sa iglom promera 21 (0,8 mm) ili užom. Ukloniti poklopac sa bočice i obrisati vrh tupferom natopljenim sa 70% -tnim alkoholom. Ubaciti iglu u bočicu kroz centar gumenog zatvarača i ubrizgati vodu za injekciju prema staklenom zidu bočice. Nemojte koristiti bočicu ukoliko nema vakuuma. Lagano promešati rastvor rotiranjem bočice da bi se rastvorio liofilizirani prašak. Izbegavajte dugotrajno ili snažno mešanje. NEMOJTE MUĆKATI. Stvaranje pene u rastvoru posle rekonstitucije nije neuobičajeno. Ostavite da rekonstituisani rastvor odstoji 5 minuta. Proverite da je rastvor bezbojan do svetlo-žute boje i opalescentan. U rastvoru može da se razvije nekoliko malih prozirnih čestica, budući da je infliksimab protein. Nemojte koristiti ukoliko se u rastvoru nalaze neprozirne čestice, druge strane čestice, ili ukoliko dođe do promene boje.
3. Potrebni volumen rekonstituisanog rastvora leka Inflectra treba razblažiti sa rastvorom natrijum hlorida od 9 mg/mL (0,9%) za infuziju do ukupnog volumena od 250 mL. Nemojte razblaživati rekonstituisani rastvor leka Inflectra bilo kojim drugim rastvorom. Razblaživanje se može postići tako što ćete iz staklene bočice ili kese za infuziju od 250 mL, ispustiti količinu rastvora natrijum hlorida 9 mg/mL (0,9%) za infuziju koja je jednaka količini rekonstituisanog leka Inflectra. Polako dodajte ukupnu količinu rekonstituisanog rastvora leka Inflectra u bocu ili kesu za infuziju od 250 mL. Lagano promešajte. Za količine veće od 250 mL može se upotrebiti ili veća kesa za infuziju (npr. od 500 mL, 1000 mL) ili nekoliko kesa za infuziju od 250 mL, da bi se osiguralo da koncentracija rastvora za infuziju neće prelaziti 4 mg/mL.
4. Rastvor za infuziju treba dati u periodu koji ne može biti manji od preporučenog vremena za infuziju (videti odeljak 4.2). Koristiti samo set za infuziju sa ugrađenim, sterilnim, apirogenim, filterom koji slabo vezuje proteine (veličina pora 1,2 mikrometara ili manje). Budući da ne sadrži konzervans, preporučuje se da rastvor za infuziju počne da se daje što je moguće pre i u roku od 3 sata posle rekonstitucije i razblaženja. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika i ne smeju biti duži od 24h na 2-8 °C, osim ukoliko se rekonstitucija/razblaženje ne odvijaju u kontrolisanim i validiranim aseptičkim uslovima. Bilo koja neiskorišćena količina leka se ne sme čuvati za ponovnu upotrebu.
5. Potrebno je izvršiti vizuelnu kontrolu leka Inflectra da bi se utvrdilo prisustvo čestica ili diskoloracije pre davanja infuzije. Nemojte koristiti ukoliko se u rastvoru nalaze neprozirne čestice, druge strane čestice, ili ukoliko dođe do diskoloracije.
6. Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

Pfizer SRB d.o.o.
Trešnjiinog cveta 1/VI, Beograd - Novi Beograd

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

515-01-03766-14-001

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

19.05.2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar 2019.