

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Remicade 100 mg prašak za koncentrat za rastvor za infuziju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 100 mg infliksimaba. Infliksimab je himerno humano-mišje monoklonalno antitijelo IgG1 proizvedeno u hibridnim ćelijama miša tehnologijom rekombinantne DNK. Nakon rastvaranja, 1 ml sadrži 10 mg infliksimaba.

Za popis svih pomoćnih supstanci vidi dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

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

Prašak sadrži liofilizirana bijela zrnca.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

##### Reumatoidni artritis:

Remicade je u kombinaciji s metotreksatom indiciran za smanjenje znakova i simptoma te poboljšanje fizičkih funkcija kod:

- odraslih bolesnika s aktivnom bolešću čiji je odgovor na antireumatske lijekove koji mijenjaju tok bolesti (DMARDs - disease modifying anti-rheumatic drugs), uključujući metotreksat, neadekvatan.
- odraslih bolesnika s teškom, aktivnom i progresivnom bolešću koji se prethodno nisu liječili metotreksatom ili drugom DMARDs terapijom.

Kod navedenih bolesnika je smanjenje brzine progresije oštećenja zglobova dokazano rentgenskim snimcima (vidi dio 5.1).

##### Crohnova bolest kod odraslih bolesnika:

Remicade je indiciran za:

- liječenje srednje teškog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti kod odraslih bolesnika koji ne reaguju na punu i adekvatnu terapiju nekim kortikosteroidom i/ili imunosupresivom, odnosno kod onih koji ne podnose ili kod kojih postoje medicinske kontraindikacije za takvu terapiju,
- liječenje aktivne fistulizirajuće Crohnove bolesti kod odraslih bolesnika koji ne reaguju na punu i adekvatnu konvencionalnu terapiju (uključujući antibiotike, drenažu i imunosupresive).

##### Crohnova bolest kod djece:

Remicade je indiciran za liječenje teškog oblika aktivne Crohnove bolesti kod djece i adolescenata u dobi između 6 i 17 godina, koji nisu reagovali na konvencionalnu terapiju nekim kortikosteroidom, imunomodulatorom i primarnu nutritivnu terapiju, te onih koji ne podnose ili kod kojih su takve vrste terapija kontraindicirane. Remicade se ispitivao samo u kombinaciji s konvencionalnom imunosupresivnom terapijom.

##### Ulcerozni kolitis:

Remicade je indiciran za liječenje srednje teškog do teškog oblika ulceroznog kolitisa kod odraslih bolesnika koji nisu adekvatno odgovorili na konvencionalno liječenje kortikosteroidima i 6-merkaptopurinom (6-MP) ili azatioprinom (AZA), odnosno koji ne podnose ili imaju medicinske kontraindikacije za takvo liječenje.

##### Ulcerozni kolitis kod pedijatrijskih bolesnika

Remicade je indiciran za liječenje teškog oblika ulceroznog kolitisa kod djece i adolescenata u dobi od

6 do 17 godina koji nisu adekvatno reagovali na konvencionalnu terapiju, uključujući kortikosteroide i 6-MP ili AZA, ili koji ne podnose ili imaju medicinske kontraindikacije za takvo liječenje.

#### Ankilozantni spondilitis:

Remicade je indiciran za liječenje teškog oblika aktivnog ankilozantnog spondilitisa kod odraslih bolesnika koji nisu adekvatno reagovali na konvencionalnu terapiju.

#### Psorijatični artritis:

Remicade je indiciran za liječenje aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa kod odraslih bolesnika kod kojih je odgovor na prethodno liječenje DMARD terapijom bio neadekvatan.

Remicade treba primijeniti

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

Pokazalo se da Remicade poboljšava fizičku funkciju kod bolesnika sa psorijatičnim artritismom i da smanjuje brzinu napredovanja oštećenja perifernih zglobova, na temelju rentgenskih snimaka kod bolesnika s poliarтикуlarnim simetričnim podtipovima bolesti (vidi dio 5.1).

#### Psorijaza:

Remicade je indiciran za liječenje plak psorijaze umjerenog do teškog stepena kod odraslih bolesnika kod kojih je sistemska terapija, uključujući ciklosporin, metotreksat ili PUVA bila neefikasna, kontraindicirana ili je bolesnici nisu podnosili (vidi dio 5.1).

## **4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje lijekom Remicade uvodi se i provodi pod nadzorom ljekara specijaliste sa iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju reumatoidnog artritisa, upalnih bolesti crijeva, ankilozantnog spondilitisa, psorijatičnog artritisa ili psorijaze. Remicade se primjenjuje intravenski. Infuziju lijeka Remicade trebaju davati osposobljeni zdravstveni radnici obučeni da prepoznaju bilo koji problem u vezi sa infuzijom. Bolesnici koji se liječe lijekom Remicade trebaju dobiti Uputstvo za bolesnika i posebnu karticu sa podsjetnikom za bolesnika.

Za vrijeme liječenja lijekom Remicade treba optimalno prilagoditi istovremenu terapiju drugim lijekovima, na primjer kortikosteroidima i imunosupresivima.

### **Doziranje**

*Odrasli (≥18 godina starosti)*

#### Reumatoidni artritis

Daje se 3 mg/kg intravenskom infuzijom, nakon čega slijede dodatne doze infuzije od 3 mg/kg u 2. i 6. sedmici nakon prve infuzije, te nadalje svakih 8 sedmica.

Remicade se mora davati istovremeno s metotreksatom.

Sudeći prema dostupnim podacima, klinički odgovor se obično postiže unutar 12 sedmica terapije. Ako nakon tog perioda odgovor bolesnika na terapiju nije adekvatan ili se izgubi, treba razmotriti mogućnost postepenog povećanja doze za otprilike 1,5 mg/kg do najveće ukupne doze od 7,5 mg/kg svakih 8 sedmica. Alternativno se može primijeniti doza od 3 mg/kg svake 4 sedmice. Ako se kod bolesnika postigne adekvatan odgovor, treba nastaviti liječenje tom dozom odnosno tom učestalosti primjene. Nastavak terapije se treba pažljivo razmotriti kod bolesnika kod kojih nema dokazanog terapijskog djelovanja u prvih 12 sedmica liječenja ili nakon prilagođavanja doze.

#### Umjerena do teška aktivna Crohnova bolest

Daje se 5 mg/kg intravenskom infuzijom, nakon čega slijede dodatne doze od 5 mg/kg intravenskom infuzijom u 2. sedmici nakon prve infuzije. Ako bolesnik ne reaguje na terapiju nakon 2 doze, ne bi trebalo nastaviti dalje liječenje infliksimabom. Na osnovu dostupnih podataka ne preporučuje se dalje liječenje infliksimabom kod bolesnika koji u roku od 6 sedmica od početne infuzije nisu reagovali na terapiju.

Kod bolesnika sa terapijskim odgovorom, alternativne mogućnosti za nastavak liječenja su sljedeće:

- terapija održavanja: dodatne infuzije od 5 mg/kg u 6. sedmici nakon početne doze, te nakon toga svakih 8 sedmica ili

- ponovljena primjena: infuzija od 5 mg/kg ukoliko se ponovo pojave znakovi i simptomi bolesti (vidi "Ponovljena primjena" u daljem tekstu i dio 4.4).

Iako nema uporednih podataka, ograničeni podaci o bolesnicima kod kojih je u početku postojao terapijski odgovor na dozu od 5 mg/kg, ali se nakon toga izgubio, ukazuju da se kod nekih bolesnika uz povećanje doze terapijski odgovor može ponovo povratiti (vidi dio 5.1). Nastavak liječenja se treba pažljivo razmotriti kod bolesnika kod kojih nema dokaza o koristi terapije nakon prilagođavanja doze.

#### Aktivna fistulizirajuća Crohnova bolest

Daje se 5 mg/kg intravenskom infuzijom, nakon čega se daju dodatne doze od 5 mg/kg intravenskom infuzijom u 2. i 6. sedmici nakon prve infuzije. Ako bolesnik ne pokazuje odgovor na terapiju nakon tri doze, ne bi trebalo nastaviti dalje liječenje infliksimabom.

Kod bolesnika sa terapijskim odgovorom, alternativne mogućnosti za nastavak liječenja su sljedeće:

- terapija održavanja: dodatne infuzije od 5 mg/kg svakih 8 sedmica ili
- ponovljena primjena: infuzija od 5 mg/kg ukoliko se ponovo pojave znakovi i simptomi bolesti te nakon toga infuzije od 5 mg/kg svakih 8 sedmica (vidi "Ponovljena primjena" u daljem tekstu i dio 4.4).

Iako nema upoređenih podataka, ograničeni podaci o bolesnicima kod kojih je u početku postojao terapijski odgovor na dozu od 5 mg/kg, ali se nakon toga izgubio, ukazuju da se kod nekih bolesnika uz povećanje doze terapijski odgovor može ponovo uspostaviti (vidi dio 5.1). Nastavak liječenja se treba pažljivo razmotriti kod bolesnika kod kojih nema dokaza o koristi terapije nakon prilagođavanja doze.

Iskustva s ponovljenom primjenom lijeka u slučaju ponovljene pojave znakova i simptoma Crohnove bolesti su ograničena i nema uporednih podataka o omjeru koristi i rizika na osnovu kojih bi se mogle uporediti ove alternativne mogućnosti za nastavak liječenja.

#### Ulcerozni kolitis

Daje se 5 mg/kg intravenskom infuzijom, nakon čega se daju dodatne doze od 5 mg/kg intravenskom infuzijom u 2. i 6. sedmici nakon prve infuzije, a zatim svakih 8 sedmica.

Dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže u roku od 14 sedmica liječenja, tj. nakon tri doze. Nastavak liječenja se mora pažljivo razmotriti kod bolesnika kod kojih liječenje nije dovelo do vidljivog poboljšanja u navedenom roku.

#### Ankilozantni spondilitis

Daje se 5 mg/kg intravenskom infuzijom, nakon čega se daju dodatne doze od 5 mg/kg intravenskom infuzijom u 2. i 6. sedmici nakon prve infuzije, a zatim svakih 6 do 8 sedmica. Ako bolesnik ne reaguje na terapiju do kraja 6. sedmice (tj. nakon 2 doze), ne bi trebalo nastaviti dalje liječenje infliksimabom.

#### Psorijatični artritis

Daje se 5 mg/kg intravenskom infuzijom, nakon čega se daju dodatne doze od 5 mg/kg intravenskom infuzijom u 2. i 6. sedmici nakon prve infuzije, a zatim svakih 8 sedmica.

#### Psorijaza

Daje se 5 mg/kg intravenskom infuzijom, nakon čega se daju dodatne doze od 5 mg/kg intravenskom infuzijom u 2. i 6. sedmici nakon prve infuzije, a zatim svakih 8 sedmica. Ako nakon 14 sedmica liječenja (tj. nakon 4 doze) nema poboljšanja, ne bi trebalo nastaviti dalje liječenje infliksimabom.

#### Ponovljena primjena kod Crohnove bolesti i reumatoidnog artritisa

Ukoliko se ponovo pojave znakovi i simptomi bolesti, Remicade se može ponovo dati u roku od 16 sedmica nakon zadnje infuzije. U kliničkim ispitivanjima su reakcije kasne preosjetljivosti bile manje česte i javljale su se nakon perioda bez uzimanja lijeka u trajanju kraćem od 1 godine (vidi dijelove 4.4 i 4.8). Nije utvrđena sigurnost i efikasnost lijeka pri ponovljenoj primjeni nakon perioda od 16 sedmica u kojem se nije davao lijek. To se odnosi kako na bolesnike s Crohnovom bolešću, tako i na bolesnike s reumatoidnim artritisom.

#### Ponovljena primjena kod ulceroznog kolitisa

Sigurnost i efikasnost lijeka pri ponovljenoj primjeni nije utvrđena, osim kad se daje svakih 8 sedmica

(vidi dijelove 4.4 i 4.8).

#### Ponovljena primjena kod ankilozantnog spondilitisa

Sigurnost i efikasnost lijeka pri ponovljenoj primjeni nije utvrđena, osim kad se daje svakih 6 do 8 sedmica (vidi dijelove 4.4 i 4.8).

#### Ponovljena primjena kod psorijatičnog artritisa

Sigurnost i efikasnost lijeka pri ponovljenoj primjeni nije utvrđena, osim kad se daje svakih 8 sedmica (vidi dijelove 4.4 i 4.8).

#### Ponovljena primjena kod psorijaze

Ograničeno iskustvo ponovljene primjene lijeka kod bolesnika sa psorijazom davanjem jedne doze lijeka Remicade nakon 20 sedmica ukazuje na smanjenu efikasnost i povećanu incidencu blagih do umjereno jakih reakcija na infuziju u poređenju sa onim tokom početne uvodne terapije (vidi dio 5.1).

Ograničeno iskustvo ponovljene primjene lijeka zbog novog izbijanja bolesti, tj. iskustvo sa ponavljanjem uvodnog režima liječenja, pokazuje veću incidencu reakcija na infuziju, uključujući i ozbiljne reakcije, u poređenju sa onim tokom terapije održavanja svakih 8 sedmica (vidi dio 4.8).

#### Ponovljena primjena za sve indikacije

U slučaju da je terapija održavanja prekinuta, a potrebno je ponovo početi liječenje, ne preporučuje se ponavljanje uvodnog režima liječenja (vidi dio 4.8). U takvim slučajevima, treba početi ponovnu terapiju davanjem jedne doze lijeka Remicade, a zatim nastaviti s dozama održavanja, prema gore opisanim preporukama.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Nisu provedene posebne studije o primjeni lijeka Remicade kod starijih bolesnika. U kliničkim ispitivanjima nisu primjećene veće razlike u klirensu ili volumenu raspodjele lijeka u odnosu na starosnu grupu. Nije potrebno prilagođavanje doze (vidi dio 5.2). Za dodatne informacije o sigurnosti primjene lijeka Remicade kod starijih bolesnika vidi dijelove 4.4 i 4.8.

##### *Oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre*

Remicade nije ispitivan kod ovih bolesnika. Ne mogu se dati preporuke za doziranje (vidi dio 5.2).

##### *Pedijatrijski bolesnici*

##### Crohnova bolest (u dobi od 6 do 17 godina)

Daje se 5 mg/kg intravenskom infuzijom, nakon čega se daju dodatne doze od 5 mg/kg intravenskom infuzijom u 2. i 6. sedmici nakon prve infuzije, a zatim svakih 8 sedmica. Sudeći prema dostupnim podacima, liječenje infliksimabom ne treba nastaviti kod djece i adolescenata kod kojih nije postignut odgovor u roku od prvih 10 sedmica liječenja (vidi dio 5.1).

Kod nekih bolesnika će intervali između doza morati biti kraći da bi se održalo kliničko poboljšanje, dok će kod drugih biti dovoljni duži intervali između doza. Bolesnici kod kojih su intervali između doza skraćeni na manje od 8 sedmica su pod većim rizikom od pojave neželjenih efekata. Potrebno je pažljivo razmotriti nastavak liječenja sa skraćenim intervalima kod bolesnika koji ne pokazuju znakove dodatnog kliničkog poboljšanja nakon promjene intervala između doza.

Sigurnost primjene i efikasnost lijeka Remicade nisu ispitivani kod djece sa Crohnovom bolešću mlađe od 6 godina. Trenutno dostupni farmakokinetički podaci su opisani u dijelu 5.2, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje kod djece mlađe od 6 godina.

##### Ulcerozni kolitis (u dobi od 6 do 17 godina)

Daje se intravenskom infuzijom doza od 5 mg/kg, nakon čega slijede dodatne doze od 5 mg/kg intravenskom infuzijom u 2. i 6. sedmici nakon prve infuzije, a zatim svakih 8 sedmica. Dostupni podaci ne podupiru dalje liječenje infliksimabom kod pedijatrijskih bolesnika kod kojih nije zabilježen odgovor na terapiju u prvih 8 sedmica liječenja (vidi dio 5.1).

Sigurnost primjene i efikasnost lijeka Remicade nisu ispitivani kod djece s ulceroznim kolitisom mlađe od 6 godina. Trenutno dostupni farmakokinetički podaci su opisani u dijelu 5.2, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje kod djece mlađe od 6 godina.

### Psorijaza

Sigurnost primjene i efikasnost lijeka Remicade kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina u indikaciji psorijaze nisu utvrđeni. Trenutno dostupni podaci su opisani u dijelu 5.2, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje.

### Juvenilni idiopatski artritis, psorijatični artritis i ankilozantni spondilitis

Sigurnost i efikasnost lijeka Remicade kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina u indikaciji juvenilnog idiopatskog artritisa, psorijatičnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa nisu utvrđeni. Trenutno dostupni podaci su opisani u dijelu 5.2, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje.

### Juvenilni reumatoidni artritis

Sigurnost i efikasnost lijeka Remicade kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina u indikaciji juvenilnog reumatoidnog artritisa nisu utvrđeni. Raspoloživi podaci su opisani u dijelu 4.8 i 5.2, ali se ne mogu dati preporuke za doziranje.

### **Način primjene**

Remicade treba primjenjivati intravenskom infuzijom tokom 2 sata. Sve bolesnike koji primaju Remicade treba pratiti najmanje 1-2 sata nakon davanja infuzije zbog mogućih akutnih reakcija povezanih s infuzijom. Oprema za hitnu pomoć, poput adrenalina, antihistaminika, kortikosteroida i opreme za umjetnu ventilaciju mora biti na raspolaganju. Bolesnicima se unaprijed mogu dati npr. antihistaminici, hidrokortizon i/ili paracetamol, a davanje infuzije može teći sporije kako bi se smanjio rizik od reakcija vezanih za infuziju ako je ranije bilo takvih pojava (vidi dio 4.4).

### Infuzije u skraćenom trajanju kod odraslih bolesnika

Kod pažljivo izabranih odraslih bolesnika koji su dobro podnijeli najmanje 3 početne infuzije lijeka Remicade u trajanju od 2 sata (uvodna faza) i koji primaju terapiju održavanja, može se razmotriti davanje dodatnih infuzija tokom najmanje 1 sata. Ako se pojavi reakcija na infuziju koja je povezana sa infuzijom u skraćenom trajanju, može se razmotriti sporije davanje budućih infuzija ukoliko terapiju treba nastaviti. Infuzije u skraćenom trajanju u dozama od >6 mg/kg nisu ispitivane (vidi dio 4.8).

Za uputstva o pripremi i primjeni, vidi dio 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu, druge mišje bjelančevine ili neki pomoćni sastojak lijeka naveden u dijelu 6.1.

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

Bolesnici sa umjerenim i teškim zatajenjem srca (NYHA stepen III/IV) (vidi dijelove 4.4 i 4.8).

## **4.4 Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi**

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu bolesnika.

### Reakcije vezane za infuziju i preosjetljivost

Infliksimab se povezuje s akutnim reakcijama vezanim za infuziju, uključujući anafilaktički šok te reakcije kasne preosjetljivosti (vidi dio 4.8).

Akutne reakcije vezane za infuziju, uključujući anafilaktičke reakcije se mogu pojaviti tokom infuzije (u roku od nekoliko sekundi) ili unutar nekoliko sati nakon infuzije. Ukoliko se pojave akutne reakcije vezane za infuziju, infuzija se mora odmah prekinuti. Oprema za hitnu pomoć, poput adrenalina, antihistaminika, kortikosteroida i opreme za umjetnu ventilaciju mora biti na raspolaganju. Bolesnicima se unaprijed mogu dati npr. antihistaminici, hidrokortizon i/ili paracetamol kako bi se spriječili blagi i prolazni efekti.

Mogu se razviti antitijela na infliksimab i ona su povezana s povećanom učestalošću reakcija vezanih za infuziju. Mali udio reakcija vezanih za infuziju su bile teške alergijske reakcije. Također je primijećena povezanost između razvoja antitijela na infliksimab i skraćenog trajanja odgovora na

terapiju. Istovremena primjena imunomodulatora je bila povezana s nižom incidencijom pojave antitijela na infliksimab i smanjenom učestalosti reakcija vezanih za infuziju. Efekat istovremene terapije imunomodulatorima bio je intenzivniji kod povremeno liječenih bolesnika nego kod onih koji su primali terapiju održavanja. Bolesnici koji prekinu uzimanje imunosupresiva prije ili za vrijeme liječenja lijekom Remicade, izloženi su većem riziku za razvoj tih antitijela. Antitijela na infliksimab se ne mogu uvijek otkriti u uzorcima seruma. Ako se pojave ozbiljne reakcije, treba dati simptomatsku terapiju i prekinuti dalju primjenu infuzija lijeka Remicade (vidi dio 4.8).

U kliničkim ispitivanjima su opisane reakcije kasne preosjetljivosti. Dostupni podaci ukazuju na povećani rizik od razvoja reakcija kasne preosjetljivosti kod povećanog trajanja perioda u kojem se lijek ne primjenjuje. Bolesnicima treba savjetovati da odmah potraže ljekarsku pomoć ako se pojave kasni neželjeni efekti (vidi dio 4.8). Ako se liječenje ponavlja nakon duže pauze, bolesnici se moraju pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma reakcija kasne preosjetljivosti.

#### Infekcije

Bolesnici se moraju pažljivo pratiti zbog infekcija, uključujući i tuberkulozu, prije, tokom i nakon liječenja lijekom Remicade. S obzirom na to da eliminacija infliksimaba može potrajati i do 6 mjeseci, bolesnik mora biti pod nadzorom i tokom tog perioda. Ako se kod bolesnika razvije teška infekcija ili sepsa, ne smije se nastaviti dalje liječenje lijekom Remicade.

Potreban je oprez kad se razmatra mogućnost primjene lijeka Remicade kod bolesnika s hroničnom ili rekurentnim infekcijama, uključujući primjenu istovremene terapije imunosupresivnim lijekovima. Bolesnike treba upoznati s potencijalnim faktorima rizika za razvoj infekcije i savjetovati im da ih na odgovarajući način izbjegavaju.

Faktor nekroze tumora alfa ( $TNF_{\alpha}$ ) je medijator upalnog procesa i utiče na ćelijski imunološki odgovor. Eksperimentalni podaci pokazuju da je  $TNF_{\alpha}$  neophodan za uklanjanje unutarćelijske infekcije. Kliničko iskustvo pokazuje da je odbrana domaćina protiv infekcije narušena kod nekih bolesnika liječenih infliksimabom.

Potrebno je napomenuti da supresija  $TNF_{\alpha}$  može prikriti simptome infekcije poput groznice. Rano prepoznavanje atipične kliničke slike teške infekcije, kao i tipične kliničke slike rijetke i neobične infekcije od ključne je važnosti kako bi se što više smanjilo kašnjenje sa njihovom dijagnozom i liječenjem.

Bolesnici koji uzimaju TNF blokatore skloniji su ozbiljnim infekcijama.

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

Bolesnike koji tokom liječenja lijekom Remicade razviju novu infekciju, treba pažljivo pratiti i podvrgnuti potpunom dijagnostičkom postupku. Liječenje lijekom Remicade treba prekinuti ako bolesnik razvije novu, ozbiljnu infekciju ili sepsu te treba uvesti odgovarajuću antimikrobnu ili antifungalnu terapiju sve dok infekcija ne bude pod kontrolom.

#### *Tuberkuloza*

Kod bolesnika liječenih lijekom Remicade su prijavljeni slučajevi aktivne tuberkuloze. Treba naglasiti da je u većini slučajeva ustanovljena ekstrapulmonarna tuberkuloza, te da se radilo o lokalizovanom ili diseminiranom obliku bolesti.

Prije uvođenja lijeka Remicade sve bolesnike treba provjeriti na tuberkulozu, aktivnu i neaktivnu („latentnu“). Ta provjera treba uključivati detaljnu anamnezu s podacima o obolijevanju od tuberkuloze ili mogućem prijašnjem kontaktu s tuberkulozom i prijašnjoj i/ili sadašnjoj imunosupresivnoj terapiji. Odgovarajuće pretrage (npr. kožni tuberkulinski test, rentgen pluća i/ili test oslobađanja interferona gama) treba provesti na svim bolesnicima (mogu se primijeniti lokalne preporuke). Preporučuje se da te pretrage budu zabilježene u kartici sa podsjetnikom za bolesnika. Potrebno je upozoriti ljekare na rizik od lažno negativnih tuberkulinskih testova posebno kod teško bolesnih i imunokompromitovanih bolesnika.

Ako je dijagnosticirana aktivna tuberkuloza, ne smije se početi liječenje lijekom Remicade (vidi dio 4.3).

Ako se sumnja na latentnu tuberkulozu, treba potražiti savjet ljekara specijaliziranog za liječenje tuberkuloze. U svim situacijama opisanim u daljem tekstu, potrebno je pažljivo procijeniti omjer rizika i koristi liječenja lijekom Remicade.

Ako je dijagnosticirana neaktivna („latentna“) tuberkuloza, liječenje latentne tuberkuloze se mora početi antituberkuloznom terapijom prije uvođenja lijeka Remicade i u skladu s lokalnim preporukama.

Treba razmotriti mogućnost liječenja antituberkuloznom terapijom prije početka liječenja lijekom Remicade i kod bolesnika koji imaju nekoliko faktora rizika ili značajne faktore rizika za tuberkulozu i negativne rezultate testa na latentnu tuberkulozu.

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

Prijavljeno je nekoliko slučajeva aktivne tuberkuloze kod bolesnika liječenih lijekom Remicade tokom i nakon liječenja latentne tuberkuloze.

Svim bolesnicima treba saopštiti da se jave ljekaru ako se za vrijeme ili nakon liječenja lijekom Remicade pojave znakovi/simptomi koji bi mogli ukazivati na tuberkulozu (npr. uporan kašalj, gubitak na težini, subfebrilnost).

#### *Invazivne gljivične infekcije*

Kod bolesnika liječenih lijekom Remicade, treba sumnjati na invazivnu gljivičnu infekciju kao što je aspergiloza, kandidijaza, pneumocistoza, histoplazmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza, ako dođe do razvoja teške sistemske bolesti, a u ranoj fazi prilikom ispitivanja ovih bolesnika treba konsultovati ljekara s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju gljivičnih infekcija. Invazivne gljivične infekcije mogu biti prisutne više kao rasprostranjeno nego lokalizovano oboljenje, a kod nekih bolesnika s aktivnom infekcijom rezultati testiranja na antigene i antitijela mogu biti negativni. Treba razmotriti odgovarajuću empirijsku antifungalnu terapiju dok se uspostavlja dijagnoza uzimajući u obzir i rizik od teške gljivične infekcije i rizike antigljivične terapije.

Prije početka terapije s lijekom Remicade, kod bolesnika koji su boravili ili putovali u područja za koja su karakteristične endemske invazivne gljivične infekcije, kao što su histoplazmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza, treba pažljivo procijeniti koristi i rizike liječenja lijekom Remicade.

#### *Fistulizirajuća Crohnova bolest*

Bolesnici s fistulizirajućim oblikom Crohnove bolesti s akutnim, gnojnim fistulama ne smiju početi liječenje lijekom Remicade dok se ne ukloni izvor moguće infekcije, posebno apsces (vidi dio 4.3).

#### Reaktivacija hepatitisa B (HBV)

Ponovljeno aktiviranje hepatitisa B dogodilo se kod bolesnika koji su primali TNF-antagonist uključujući infliksimab, a bili su hronični nosioci tog virusa. Neki slučajevi su imali smrtni ishod.

Bolesnici se moraju testirati na HBV infekciju prije početka terapije lijekom Remicade. Za HBV pozitivne bolesnike se preporučuje konsultacija sa ljekarom koji ima iskustva u liječenju hepatitisa B. Nosiocima virusa hepatitisa B koji se moraju liječiti lijekom Remicade treba pažljivo nadgledati zbog znakova i simptoma aktivne infekcije virusom hepatitisa B za vrijeme i tokom nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja lijekom Remicade. Nema odgovarajućih podataka o bolesnicima nosiocima virusa hepatitisa B koji su se liječili antivirusnim lijekovima zajedno s TNF-antagonistima da bi se spriječila reaktivacija infekcije hepatitisom B. Kod bolesnika kod kojih se dogodi ponovljeno aktiviranje hepatitisa B, terapija lijekom Remicade se treba prekinuti, te treba početi sa efikasnom antivirusnom terapijom i s odgovarajućim suportivnim liječenjem.

#### Hepatobilijarni neželjeni efekti

Nakon stavljanja lijeka Remicade u promet, primijećeni su slučajevi žutice i neinfektivnog hepatitisa, koji je ponekad imao karakteristike autoimunog hepatitisa. Također su opisani izolovani slučajevi zatajenja jetre koji su doveli do transplantacije jetre ili smrti. Bolesnike sa znakovima ili simptomima poremećaja jetrenih funkcija treba pregledati da se utvrdi postoji li oštećenje jetre. Ako se razvije žutica i/ili je koncentracija ALT  $\geq 5$  puta viša od gornje granice normale, liječenje lijekom Remicade treba prekinuti te provesti detaljne pretrage da se utvrdi razlog poremećaja.

#### Istovremena primjena inhibitora TNF-alfa i anakinre

Ozbiljne infekcije i neutropenija primijećene su u kliničkim ispitivanjima istovremene primjene anakinre i drugog inhibitora TNF $\alpha$ , etanercepta, koja nije dovela do dodatnog kliničkog poboljšanja u odnosu na primjenu samo etanercepta. Zbog prirode neželjenih efekata primijećenih kod istovremene primjene etanercepta i anakinre, slična toksičnost mogla bi se javiti i kod istovremene primjene anakinre i nekog drugog inhibitora TNF $\alpha$ . Stoga se ne preporučuje kombinovana primjena lijeka Remicade i anakinre.

#### Istovremena primjena inhibitora TNF-alfa i abatacepta

U kliničkim ispitivanjima istovremena primjena TNF antagonista i abatacepta je bila povezana s povećanim rizikom od infekcija, uključujući i ozbiljne infekcije, u odnosu na primjenu samo TNF-antagonista, a pritom nije došlo do povećanja kliničkog efekta. Ne preporučuje se kombinovana primjena lijeka Remicade i abatacepta.

#### Istovremena primjena sa drugim biološkim lijekovima

Nema dovoljno podataka o istovremenoj primjeni infliksimaba i drugih bioloških lijekova koji se primjenjuju u liječenju jednakih stanja kao i infliksimab. Ne preporučuje se istovremena primjena infliksimaba i takvih bioloških lijekova zbog mogućeg povećanja rizika od infekcije i drugih potencijalnih farmakoloških interakcija.

#### Zamjena jednog biološkog lijeka koji mijenja tok bolesti drugim

Treba voditi računa i bolesnike dalje nadgledati kod prelaska sa jednog biološkog lijeka na liječenje drugim biološkim lijekom, jer preklapanje biološke aktivnosti može povećati rizik od pojave neželjenih efekata, uključujući infekciju.

#### Vakcinacija

Preporučuje se da, ako je to moguće, prije početka liječenja lijekom Remicade bolesnici prime sve vakcine u skladu sa važećim smjernicama za vakcinaciju. Bolesnici koji se liječe infliksimabom mogu istovremeno primati vakcine, osim živih vakcina (vidi dijelove 4.5 i 4.6).

U podgrupi od 90 odraslih bolesnika sa reumatoidnim artritisom iz ispitivanja ASPIRE, sličan udio bolesnika u svim liječenim grupama (metotreksat plus: placebo [n = 17], Remicade u dozi od 3 mg/kg [n = 27] ili Remicade u dozi od 6 mg/kg [n = 46]) je ostvario efikasno dvostruko povećanje titra kao odgovor na polivalentnu pneumokoknu vakcinu, što ukazuje na to da Remicade nije uticao na humoralne imunološke odgovore neovisne o T-ćelijama. Međutim, ispitivanja iz objavljene literature kod različitih indikacija (npr. reumatoidni artritis, psorijaza, Crohnova bolest) ukazuju na to da nežive vakcine primljene tokom liječenja anti-TNF lijekovima, uključujući Remicade, mogu dovesti do slabijeg imunološkog odgovora u odnosu na bolesnike koji ne primaju anti-TNF terapiju.

#### Žive vakcine/infektivni agensi u terapijske svrhe

Kod bolesnika koji primaju anti-TNF terapiju postoje ograničeni podaci o odgovoru na vakcinaciju živim vakcinama ili o sekundarnom prijenosu infekcije živom vakcinom. Primjena živih vakcina može dovesti do kliničkih infekcija, uključujući diseminirane infekcije. Ne preporučuje se istovremena primjena živih vakcina sa lijekom Remicade.

#### Izloženost dojenčadi *in utero*

Kod dojenčadi koja su *in-utero* bila izložena infliksimabu prijavljen je smrtni ishod zbog diseminirane infekcije *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) nakon primjene BCG vakcine nakon rođenja. Preporučuje se pričekati 12 mjeseci nakon rođenja prije primjene živih vakcina kod dojenčadi koja su bila izložena infliksimabu *in utero*. Ako su serumske vrijednosti infliksimaba kod dojenčeta nemjerljive ili je primjena infliksimaba bila ograničena na prvi trimestar trudnoće, možda bi se mogla razmotriti ranija primjena žive vakcine u slučaju da postoji jasna klinička korist za pojedino dojenče (vidi dio 4.6).

#### Izloženost dojenčadi preko majčinog mlijeka

Ne preporučuje se primjena žive vakcine dojenčetu koje doji dok majka prima infliksimab, osim ako su serumske vrijednosti infliksimaba kod dojenčeta nemjerljive (vidi dio 4.6).

#### Terapijski infektivni agensi

Primjena infektivnih agenasa, poput živih atenuiranih bakterija u druge terapijske svrhe (npr. intravezikalna instilacija BCG-a za liječenje raka) bi mogla dovesti do kliničkih infekcija, uključujući diseminirane infekcije. Ne preporučuje se istovremena primjena infektivnih agenasa u terapijske svrhe i lijeka Remicade.

### Autoimuni procesi

Relativno pomanjkanje TNF $\alpha$  prouzrokovano anti-TNF terapijom može pokrenuti autoimuni proces. Ako bolesnik u toku liječenja lijekom Remicade razvije simptome koji ukazuju na sindrom sličan lupusu i ako ima pozitivan nalaz antitijela na dvolančanu DNA, treba prekinuti liječenje lijekom Remicade (vidi dio 4.8).

### Neurološki neželjeni efekti

Primjena TNF blokatora, uključujući infliksimab, povezano je sa slučajevima novonastalih ili egzacerbacijom kliničkih simptoma i/ili radioloških dokaza demijelinizacijskih bolesti centralnog nervnog sistema, uključujući multiplu sklerozu, te perifernih demijelinizirajućih poremećaja, uključujući Guillain-Barre sindrom. Kod bolesnika s već postojećim ili novonastalim demijelinizacijskim bolestima, preporučuje se pažljiva procjena rizika i koristi od anti-TNF terapije prije početka liječenja lijekom Remicade. Ukoliko dođe do razvoja ovih poremećaja, treba razmotriti prekid liječenja lijekom Remicade.

### Zloćudne i limfoproliferativne bolesti

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima TNF blokatora primijećeno je više slučajeva limfoma kod bolesnika koji su primali TNF blokator u poređenju sa kontrolnom grupom bolesnika. Tokom kliničkih ispitivanja primjene lijeka Remicade u svim odobrenim indikacijama, incidenca limfoma kod bolesnika liječenih lijekom Remicade bila je viša od one očekivane u opštoj populaciji, ali je pojava limfoma bila rijetka. U periodu nakon stavljanja u promet, kod bolesnika liječenih TNF-antagonistima zabilježeni su slučajevi leukemije. Postoji povećan rizik pojave limfoma i leukemije kod bolesnika s reumatoidnim artritisom koji imaju dugotrajnu, vrlo aktivnu upalnu bolest, što otežava procjenu rizika.

U eksplorativnom kliničkom ispitivanju u kojem se ocjenjivala primjena lijeka Remicade kod bolesnika s umjerenom do teškom hroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (HOPB), opisano je više slučajeva zloćudnih bolesti kod bolesnika liječenih lijekom Remicade nego kod bolesnika u kontrolnoj grupi. Svi su bolesnici bili teški pušači. Bolesnicima koji imaju povećan rizik od razvoja maligne bolesti jer su teški pušači, mora se pristupiti s povećanim oprezom ako se razmatra mogućnost liječenja lijekom Remicade.

S obzirom na dosadašnja saznanja, ne može se isključiti rizik od pojave limfoma ili drugih malignih bolesti kod bolesnika koji su liječeni TNF blokatorima (vidi dio 4.8). Potreban je oprez kad se razmišlja o liječenju TNF blokatorima bolesnika koji su bolovali od maligne bolesti ili o nastavku liječenja bolesnika koji razvijaju malignu bolest.

Također je potreban oprez kod bolesnika sa psorijazom i onih koji su primali jaku imunosupresivnu terapiju ili su dugo bili liječeni PUVA terapijom.

Zloćudne bolesti, ponekad sa smrtnim ishodom, zabilježene su kod djece, adolescenata i mladih odraslih osoba (do 22 godine starosti) koji su liječeni TNF blokatorima (liječenje započeto u dobi  $\leq 18$  godina), uključujući Remicade, nakon stavljanja tih lijekova u promet. Otprilike polovina tih slučajeva bili su limfomi. Ostali slučajevi predstavljaju mnogo različitih zloćudnih bolesti te uključuju rijetke zloćudne bolesti obično povezane s imunosupresijom. Kod bolesnika koji se liječe TNF blokatorima se ne može isključiti rizik razvoja zloćudnih bolesti.

Nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su slučajevi hepatospleničnog limfoma T-ćelija (HSTCL) kod bolesnika liječenih TNF blokatorima uključujući infliksimab. Ova rijetka vrsta limfoma T-ćelija ima vrlo agresivan tok i obično fatalan ishod. Gotovo svi bolesnici su bili liječeni AZA ili 6-MP istovremeno ili neposredno prije davanja TNF blokatora. Velika većina ovih slučajeva je zabilježena kod bolesnika s Chronovom bolešću ili ulceroznim kolitisom liječenih lijekom Remicade, i to najviše kod adolescenata ili mladih odraslih bolesnika muškog spola. Treba pažljivo razmotriti potencijalni rizik kombinacije AZA ili 6-MP i lijeka Remicade. Ne može se isključiti rizik razvoja hepatospleničnog limfoma T-ćelija kod bolesnika koji se liječe lijekom Remicade (vidi dio 4.8).

Melanom i karcinom Merkelovih ćelija su zabilježeni kod bolesnika liječenih TNF blokatorima, uključujući Remicade (vidi dio 4.8). Preporučuje se periodični pregled kože, naročito kod bolesnika sa faktorima rizika za razvoj raka kože.

Populacijsko retrospektivno kohortno ispitivanje, koje je koristilo podatke iz Švedskih nacionalnih

zdravstvenih registara, je pokazalo povećanu incidencu raka cerviksa kod žena sa reumatoidnim artritisom liječenih infliksimabom u poređenju sa bolesnicama koje nisu bile liječene biološkim lijekovima ili sa općom populacijom, uključujući i one starije od 60 godina. Potrebno je nastaviti sa periodičnim pregledima žena liječenih lijekom Remicade, uključujući i one starije od 60 godina.

Svi bolesnici s ulceroznim kolitisom koji imaju povećani rizik od razvoja displazije ili karcinoma debelog crijeva (na primjer, bolesnici s dugotrajnim ulceroznim kolitisom ili primarnim sklerozirajućim holangitisom) ili bolesnici koji su imali displaziju ili karcinom debelog crijeva moraju se kontrolisati zbog mogućeg razvoja displazije u redovnim intervalima prije početka liječenja i tokom čitavog trajanja bolesti. Kontrolni pregledi moraju uključivati kolonoskopiju i biopsiju u skladu s lokalnim preporukama. Trenutno dostupni podaci ne upućuju na to da liječenje infliksimabom utiče na rizik razvoja displazije ili karcinoma debelog crijeva.

S obzirom na to da nije dokazan povećani rizik od razvoja karcinoma kod bolesnika s novodijagnosticiranom displazijom koji su liječeni lijekom Remicade, ljekar na klinici treba pažljivo razmotriti rizik i koristi nastavka liječenja za pojedinog bolesnika.

#### Zatajenje srca

Remicade treba davati uz oprez bolesnicima s blagom srčanom insuficijencijom (NYHA stepen I/II). Bolesnike treba pažljivo pratiti, a davanje lijeka prekinuti kod onih bolesnika kod kojih se pojave novi ili pogoršaju postojeći simptomi srčanog zatajenja (vidi dijelove 4.3 i 4.8).

#### Hematološke reakcije

Kod bolesnika liječenih TNF blokatorima uključujući Remicade zabilježene su pancitopenija, leukopenija, neutropenija i trombocitopenija. Sve bolesnike treba upozoriti da odmah potraže ljekarsku pomoć ako razviju znakove i simptome koji ukazuju na krvnu diskraziju (dugotrajna groznica, modrice, krvarenje, bljedilo). Kod bolesnika s potvrđenim značajnim hematološkim poremećajima treba razmotriti prekid liječenja lijekom Remicade.

#### Ostalo

Ukoliko se planira hirurški zahvat, treba voditi računa o dugom poluživotu eliminacije infliksimaba. Bolesnika kojem je za vrijeme liječenja lijekom Remicade potrebna operacija neophodno je pažljivo pratiti zbog infektivnih i neinfektivnih komplikacija i poduzeti odgovarajuće mjere (vidjeti odjeljak 4.8).

Izostanak odgovora na terapiju za Crohnovu bolest može ukazivati na prisutnost fiksne fibrozne strikture, koja može zahtijevati hirurško liječenje. Nema dokaza koji pokazuju da infliksimab pogoršava ili uzrokuje fibrozne strikture.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Incidenca teških infekcija kod bolesnika starih 65 ili više godina i liječenih lijekom Remicade bila je veća nego kod bolesnika mlađih od 65 godina. Neke od njih su imale smrtni ishod. Prilikom liječenja starijih bolesnika, posebno treba obratiti pažnju na rizik od infekcije (vidi dio 4.8).

#### Pedijatrijska populacija

##### Infekcije

Tokom kliničkih ispitivanja, kod pedijatrijskih bolesnika je prijavljen veći stepen infekcija nego kod odraslih bolesnika (vidi dio 4.8).

#### Vakcinacija

Preporučuje se da, ukoliko je moguće, pedijatrijski bolesnici prime sve vakcine u skladu sa važećim smjernicama za vakcinaciju prije početka liječenja lijekom Remicade. Pedijatrijski bolesnici koji se liječe infliksimabom mogu istovremeno primati vakcine, osim živih vakcina (vidi dijelove 4.5 i 4.6).

#### Zloćudne i limfoproliferativne bolesti

Zloćudne bolesti, ponekad sa smrtnim ishodom, zabilježene su kod djece, adolescenata i mladih odraslih osoba (do 22 godine starosti) koji su liječeni TNF blokatorima (liječenje počelo u dobi  $\leq 18$  godina), uključujući Remicade nakon stavljanja u promet. Otprilike polovina tih slučajeva bili su limfomi. Ostali slučajevi predstavljaju mnogo različitih zloćudnih bolesti te uključuju rijetke zloćudne

bolesti obično povezane s imunosupresijom. Kod djece i adolescenata koji se liječe TNF blokatorima ne može se isključiti rizik razvoja zloćudnih bolesti.

Nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su slučajevi hepatospleničnog limfoma T-ćelija (HSTCL) kod bolesnika liječenih TNF blokatorima uključujući infliksimab. Ova rijetka vrsta limfoma T-ćelija ima vrlo agresivan tok i obično fatalan ishod. Gotovo svi bolesnici su bili liječeni AZA ili 6-MP istovremeno ili neposredno prije davanja TNF blokatora. Velika većina ovih slučajeva je zabilježena kod bolesnika s Chronovom bolešću ili ulceroznim kolitisom liječenih lijekom Remicade, i to najviše kod adolescenata ili mladih odraslih bolesnika muškog spola. Treba pažljivo razmotriti potencijalni rizik kombinacije AZA ili 6-MP i lijeka Remicade. Ne može se isključiti rizik razvoja hepatospleničnog limfoma T-ćelija kod bolesnika koji se liječe lijekom Remicade (vidi dio 4.8).

#### Sadržaj natrija

Remicade sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, odnosno zanemarive količine natrija. Međutim, Remicade se razrijeđuje sa 0,9%-tnim rastvorom natrijevog hlorida za infuziju. O tome treba voditi računa kod bolesnika na dijeti sa ograničenim unosom natrija (vidi dio 6.6).

#### Sadržaj polisorbata 80

Lijek Remicade sadrži 0,50 mg polisorbata 80 (E433) u svakoj jedinici doze što je ekvivalentno 0,05 mg/mL. Polisorbati mogu izazvati alergijske reakcije.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu vršena ispitivanja interakcija s drugim lijekovima.

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

Kortikosteroidi nemaju klinički značajan uticaj na farmakokinetiku infliksimaba.

Ne preporučuje se uzimanje kombinacije lijeka Remicade sa drugim biološkim lijekovima koji se primjenjuju u liječenju jednakih stanja kao i Remicade, uključujući anakinru i abatacept (vidi dio 4.4).

Ne preporučuje se istovremena primjena živih vakcina i lijeka Remicade. Također se ne preporučuje davati žive vakcine prvih 12 mjeseci nakon rođenja kod dojenčadi koja su *in utero* bila izložena infliksimabu. Ako su serumske vrijednosti infliksimaba kod dojenčeta nemjerljive ili je primjena infliksimaba bila ograničena na prvi trimestar trudnoće, možda bi se mogla razmotriti ranija primjena žive vakcine u slučaju da postoji jasna klinička korist za pojedino dojenče (vidi dio 4.4).

Ne preporučuje se primjena žive vakcine dojenčetu koje doji dok majka prima infliksimab, osim ako su serumske vrijednosti infliksimaba kod dojenčeta nemjerljive (vidi dijelove 4.4 i 4.6).

Ne preporučuje se istovremena primjena infektivnih agenasa u terapijske svrhe i lijeka Remicade (vidi dio 4.4).

### **4.6 Trudnoća i dojenje**

#### Žene generativne dobi

Žene u generativnoj dobi moraju razmotriti upotrebu odgovarajuće kontracepcije radi prevencije trudnoće i nastaviti je koristiti najmanje 6 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Remicade.

#### Trudnoća

Umjereni broj prospektivno prikupljenih podataka o trudnoćama izloženim infliksimabu sa poznatim ishodom, a koje su završile rođenjem živog djeteta, uključujući približno 1100 trudnoća izloženih u prvom trimestru, ne ukazuje na porast stope malformacija kod novorođenčadi.

Na osnovu opservacijskog ispitivanja provedenog u sjevernoj Evropi, opažen je povećan rizik (OR, 95% CI; p-vrijednost) za carski rez (1,50; 1,14-1,96; p = 0,0032), prijevremeni porođaj (1,48; 1,05-2,09; p = 0,024), malu veličinu ploda za gestacijsku dob (2,79; 1,54-5,04; p = 0,0007) i novorođenče niske porođajne težine (2,03; 1,41-2,94; p = 0,0002) kod žena koje su tokom trudnoće bile izložene infliksimabu (u kombinaciji sa imunomodulatorima/kortikosteroidima ili bez njih, 270 trudnoća) u poređenju sa ženama koje su bile izložene samo imunomodulatorima i/ili kortikosteroidima (6460 trudnoća). Nije razjašnjeno da li tim ishodima pridonose izloženost infliksimabu i/ili težina osnovne bolesti.

Uslijed inhibicije TNF $\alpha$ , primjena infliksimaba tokom trudnoće može štetiti normalnom imunom odgovoru novorođenčeta. U istraživanju razvojne toksičnosti provedenom na miševima pomoću analognog antitijela koje selektivno inhibira funkcionalnu aktivnost mišjeg TNF $\alpha$ , nije bilo znakova toksičnosti majke, embriotoksičnosti ili teratogenosti (vidi dio 5.3).

Dostupno kliničko iskustvo je ograničeno. Infliksimab se u trudnoći smije primjenjivati samo ako je neophodno.

Infliksimab prodire u placentu i pronađen je u serumu dojenčadi do 12 mjeseci nakon rođenja. Nakon izlaganja infliksimabu *in utero*, kod dojenčadi može biti povećan rizik od infekcije, uključujući ozbiljnu diseminiranu infekciju koja može dovesti do smrtnog ishoda. Ne preporučuje se davanje živih vakcina (npr. BCG vakcina) prvih 12 mjeseci nakon rođenja djece koja su bila izložena infliksimabu *in utero* (vidi dijelove 4.4 i 4.5). Ako su serumske vrijednosti infliksimaba kod dojenčeta nemjerljive ili je primjena infliksimaba bila ograničena na prvi trimestar trudnoće, možda bi se mogla razmotriti ranija primjena žive vakcine u slučaju da postoji jasna klinička korist za pojedino dojenče. Također su prijavljeni i slučajevi agranulocitoze (vidi dio 4.8).

#### Dojenje

Ograničeni podaci iz objavljene literature pokazuju da su u majčinom mlijeku utvrđene niske vrijednosti infliksimaba, u koncentracijama do 5% onih u serumu majke. Infliksimab je pronađen i u serumu dojenčadi nakon izlaganja infliksimabu preko majčinog mlijeka. Iako se očekuje da će sistemska izloženost dojenčeta koje doji biti mala jer se infliksimab u velikoj mjeri razgrađuje u gastrointestinalnom traktu, primjena živih vakcina dojenčetu koje doji dok majka prima infliksimab se ne preporučuje, osim ako su serumske vrijednosti infliksimaba kod dojenčeta nemjerljive. Može se razmotriti primjena infliksimaba tokom dojenja.

#### Plodnost

Nema dovoljno pretkliničkih podataka kako bi se donio zaključak o uticaju infliksimaba na plodnost i opštu reproduktivnu funkciju (vidi dio 5.3).

### **4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada na mašinama**

Remicade može u manjoj mjeri uticati na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada na mašinama. Tokom primjene lijeka Remicade može se javiti vrtoglavica (vidi dio 4.8).

### **4.8 Neželjeni efekti**

#### **Sažetak podataka o sigurnosti primjene lijeka**

U kliničkim ispitivanjima je infekcija gornjeg disajnog sistema zabilježena kao najčešći neželjeni efekat kod 25,3% bolesnika koji su primali infliksimab u poređenju sa 16,5% iz kontrolne grupe bolesnika. Najozbiljniji neželjeni efekti povezani s upotrebom TNF blokatora koji su zabilježeni za Remicade obuhvataju reaktivaciju hepatitisa B, kongestivno zatajenje srca (CHF), ozbiljne infekcije (uključujući sepsu, oportunističke infekcije i TBC), serumsku bolest (reakcije kasne preosjetljivosti), hematološke reakcije, sistemski lupus eritematozis/sindrom sličan lupusu, demijelinizacijske poremećaje, hepatobilijarne promjene, limfom, HSTCL, leukemija, karcinom Merkelovih ćelija, melanom, malignitet kod djece, sarkoidoza/reakcija slična sarkoidozi, intestinalne ili perianalne apscese (kod Crohnove bolesti), te ozbiljne reakcije na primanje infuzije (vidi dio 4.4)

#### **Tabelarni prikaz neželjenih efekata**

U Tabeli 1 navedeni su neželjeni efekti koji se zasnivaju na iskustvu iz kliničkih ispitivanja kao i neželjeni efekti, neki sa smrtnim ishodom, zabilježeni nakon stavljanja lijeka u promet. Unutar svakog organskog sistema neželjeni efekti su raspoređeni prema učestalosti pojavljivanja u sljedeće

kategorije: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar iste kategorije učestalosti neželjeni efekti su navedeni u opadajućem redu prema ozbiljnosti.

**Tabela 1**

**Neželjeni efekti u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet**

Infekcije i infestacije	vrlo često: često: manje često:	virusne infekcije (npr. gripa, infekcije virusom herpesa). bakterijske infekcije (npr. sepsa, celulitis, apscesi). tuberkuloza, gljivične infekcije (npr. kandidijaza, onihomikoza).
	rijetko:	meningitis, oportunističke infekcije (kao što su invazivne gljivične infekcije [pneumocistoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcidiodomikoza, kriptokokoza, blastomikoza], bakterijske infekcije [atipična mikobakterija, listerioza, salmoneloza] i virusne infekcije [citomegalovirus]), parazitske infekcije, reaktivacija hepatitisa B.
	Nepoznato:	prodorna infekcija uzrokovana vakcinom (nakon izlaganja infliksimabu <i>in utero</i> )*
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane neoplazme (uključujući ciste i polipe)	rijetko:	limfom, ne-Hodgkinov limfom, Hodgkinova bolest, leukemija, melanom, rak cerviksa.
	nepoznato:	hepatosplenični limfom T-ćelija (prvenstveno kod adolescenata i mlađih odraslih muškaraca s Crohnovom bolešću ili ulceroznim kolitisom), karcinom Merkelovih ćelija, Kaposijev sarkom.
Poremećaji krvi i limfnog sistema	često: manje često: rijetko:	neutropenija, leukopenija, anemija, limfadenopatija. trombocitopenija, limfopenija, limfocitoza. agranulocitoza (uključujući dojenčad koja su izložena infliksimabu <i>in utero</i> ), trombotička trombocitopenična purpura, pancitopenija, hemolitička anemija, idiopatska trombocitopenična purpura.
Poremećaji imunološkog sistema	često: manje često:	alergijske reakcije disajnog sistema. anafilaškičke reakcije, sindrom sličan lupusu, serumska bolest ili reakcije slične serumskoj bolesti.
Poremećaji metabolizma i prehrane	rijetko:	anafilaškički šok, vaskulitis, reakcija slična sarkoidozi.
	manje često:	dislipidemija
Psihijatrijski poremećaji	često: manje često: rijetko:	depresija, nesanica. amnezija, uznemirenost, smetenost, pospanost, nervoza. apatija.
Poremećaji nervnog sistema	vrlo često: često: manje često: rijetko:	glavobolja. vrtoglavica, omaglica, hipoestezija, parestezija. epileptični napadi, neuropatija. transverzalni mijelitis, demijelinizacijski poremećaji centralnog nervnog sistema (kao što je bolest slična multiploj sklerozi i optički neuritis), periferni demijelinizacijski poremećaji (kao što su Guillain-Barreov sindrom, hronična upalna demijelinizacijska

	nepoznato:	polineuropatija i multifokalna motorna neuropatija). cerebrovaskularni incidenti vremenski usko povezani sa infuzijom.
Poremećaji oka	često: manje često: rijetko: nepoznato:	konjunktivitis. keratitis, periorbitalni edem, hordeolum. endoftalmitis. prolazni gubitak vida koji se javlja tokom ili do 2 sata nakon primanja infuzije.
Srčani poremećaji	često: manje često: rijetko: nepoznato:	tahikardija, palpitacije. zatajenje srca (novo ili pogoršanje), aritmija, sinkopa, bradikardija. cijanoza, perikardijalni izljev. ishemija miokarda/infarkt miokarda
Vaskularni poremećaji	često: manje često: rijetko:	hipotenzija, hipertenzija, ekhimoza (krvni podljev), napadi vrućine, rumenilo. periferna ishemija, tromboflebitis, hematoma. zatajenje cirkulacije, petehije, vazospazam.
Poremećaji disajnog sistema, medijastinuma i grudnog koša	vrlo često: često: manje često: rijetko:	infekcije gornjeg disajnog sistema, sinusitis. infekcije donjeg disajnog sistema (npr. bronhitis, upala pluća), dispneja, epistaksa. edem pluća, bronhospazam, pleuritis, pleuralni izljev. intersticijska bolest pluća (uključujući brzu progresivnu bolest, fibrozu pluća i pneumonitis).
Poremećaji probavnog sistema	vrlo često: često: manje često:	abdominalna bol, mučnina. gastrointestinalno krvarenje, proljev, dispepsija, gastroezofagealni refluks, konstipacija. perforacija crijeva, stenoza crijeva, divertikulitis, pankreatitis, heilitis.
Poremećaji jetre i žuči	često: manje često: rijetko: nepoznato:	poremećaj funkcije jetre, povišene transaminaze. hepatitis, hepatocelularna oštećenja, holecistitis. autoimuni hepatitis, žutica. zatajenje jetre.
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često: manje često: rijetko: nepoznato:	novonastala psorijaza ili pogoršanje postojeće uključujući pustularnu psorijazu (primarno palmarnu i plantarnu), urtikarija, osip, osjećaj svraba, pojačano znojenje, suha koža, gljivični dermatitis, ekcem, alopecija. bulozne erupcije, seboreja, rozacea, bradavice, hiperkeratoza, poremećaj pigmentacije kože. toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, eritema multiforme, furunkuloza, linearna IgA bulozna dermatitoza (LABD), akutna generalizovana egzantematозна pustuloza (AGEP), lihenoidne reakcije. pogoršanje simptoma dermatomiozitisa
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	često:	artralgija, mialgija, bol u leđima.
Poremećaji bubrega i		

mokraćnog sistema	često: manje često:	infekcija mokraćnog trakta. pijelonefritis.
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	manje često:	vaginitis.
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često: često: manje često: rijetko:	reakcije vezane uz infuziju, bol. bol u prsima, umor, groznica, reakcije na mjestu injiciranja, drhtavica, edem. otežano zacjeljenje. granulomatozna lezija.
Pretrage	manje često: rijetko:	pozitivan nalaz na auto-antitijela, porast tjelesne težine <sup>1</sup> . abnormalna vrijednost faktora komplementa.
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	nepoznato:	Komplikacije nakon određenih procedura (uključujući infektivne i neinfektivne komplikacije)

\* uključujući goveđu tuberkulozu (diseminiranu BCG infekciju), vidi dio 4.4.

<sup>1</sup> U 12. mjesecu kontrolisanog perioda kliničkih ispitivanja kod odraslih u svim indikacijama, medijan porasta tjelesne težine je iznosio 3,50 kg za ispitanike liječene infliksimabom u odnosu na 3,00 kg za ispitanike koji su primali placebo. Medijan porasta tjelesne težine kod liječenja upalnih bolesti crijeva je iznosio 4,14 kg za ispitanike liječene infliksimabom u odnosu na 3,00 kg za ispitanike koji su primali placebo, dok je kod reumatoloških indikacija medijan porasta tjelesne težine iznosio 3,40 kg za ispitanike liječene infliksimabom u odnosu na 3,00 kg za ispitanike koji su primali placebo.

## Opis odabranih neželjenih efekata

### Infuzijske reakcije

Reakcija povezana s infuzijom u kliničkim ispitivanjima je definisana kao svaki neželjeni efekat koji se dogodi tokom davanja infuzije ili u roku od 1 sata nakon infuzije. U fazi III kliničkih ispitivanja je 18% bolesnika liječenih infliksimabom razvilo reakciju na infuziju u poređenju sa 5% bolesnika koji su dobivali placebo. Generalno je veći broj bolesnika koji su primali infliksimab u monoterapiji razvio reakciju na infuziju u poređenju s bolesnicima koji su istovremeno primali infliksimab i imunomodulatore. Kod oko 3% bolesnika liječenje je prekinuto zbog reakcija na infuziju i svi su se bolesnici oporavili sa ili bez medikamentozne terapije. Među bolesnicima liječenim infliksimabom koji su razvili reakciju na infuziju tokom uvodnog perioda, u 6. sedmici, 27% je ispoljilo reakciju na infuziju u periodu održavanja, od 7. do 54. sedmice. Među bolesnicima koji nisu razvili reakciju na infuziju tokom uvodnog perioda, 9% njih je ispoljilo reakciju na infuziju za vrijeme perioda održavanja.

U kliničkom ispitivanju kod bolesnika s reumatoidnim artritisom (ASPIRE), davanje infuzije je trajalo preko 2 sata u prve tri infuzije. Trajanje narednih infuzija bi se moglo skratiti na najmanje 40 minuta kod bolesnika koji nisu razvili ozbiljne reakcije na infuziju. U ovom ispitivanju je 66% bolesnika (686 od 1040) primilo barem jednu infuziju u skraćenom trajanju od 90 minuta ili manje, a 44% bolesnika (454 od 1040) primilo je barem jednu infuziju u skraćenom trajanju od 60 minuta ili manje. Od bolesnika liječenih infliksimabom koji su primili barem jednu infuziju u skraćenom trajanju, reakcije povezane s infuzijom javile su se kod njih 15%, dok su se ozbiljne reakcije na infuziju javile kod 0,4% bolesnika.

U kliničkom ispitivanju kod bolesnika s Crohnovom bolešću (SONIC), reakcije na infuziju su se razvile kod 16,6% (27 od 163) bolesnika koji su primali infliksimab u monoterapiji, 5% (9 od 179) bolesnika koji su primali infliksimab u kombinaciji s AZA, i kod 5,6% (9 od 161) bolesnika koji su primali AZA kao monoterapiju. Jedna ozbiljna reakcija na infuziju (<1%) je zabilježena kod bolesnika koji je primao infliksimab u monoterapiji.

Nakon stavljanja lijeka Remicade u promet, bilo je slučajeva reakcija sličnih anafilaksi, uključujući laringealni/faringealni edem i teški bronhospazam te epileptičnih napada koji su bili povezani s primjenom lijeka Remicade (vidi dio 4.4).

Zabilježeni su slučajevi prolaznog gubitka vida koji su se javljali tokom ili do 2 sata nakon primanja infuzije lijeka Remicade. Također su zabilježeni slučajevi (neki sa smrtnim ishodom) ishemije miokarda/infarkta miokarda i aritmije, od kojih su neki bili vremenski usko povezani sa primjenom

infuzije infliksimaba; prijavljeni su i cerebrovaskularni incidenti vremenski usko povezani s infuzijom infliksimaba.

#### Infuzijske reakcije nakon ponovljene primjene lijeka Remicade

Osmišljeno je kliničko ispitivanje kod bolesnika s umjerenim do teškim oblikom psorijaze kako bi se ocijenile efikasnost i sigurnost dugotrajne terapije održavanja u odnosu na ponovno davanje uvodnog režima liječenja lijekom Remicade (najviše četiri infuzije na 0, 2, 6 i 14 sedmica) nakon ponovnog izbijanja bolesti. Bolesnici istovremeno nisu primali terapiju imunosupresivima. U grupi u kojoj je ponovljen uvodni režim liječenja, 4% bolesnika (8 od 219) je razvilo ozbiljne infuzijske reakcije, u odnosu na < 1% bolesnika (1 od 222) koji su primali terapiju održavanja. Većina ozbiljnih infuzijskih reakcija pojavila se tokom druge infuzije u 2. sedmici. Interval između zadnje doze održavanja i prve doze ponovljenog uvodnog režima se kretao od 35 do 231 dana. Simptomi su uključivali, ali nisu bili ograničeni na: dispneju, urtikariju, edem lica i hipotenziju. U svim slučajevima liječenje lijekom Remicade bilo je prekinuto i/ili uvedeno drugo liječenje, uz potpuno povlačenje znakova i simptoma.

#### Reakcije kasne preosjetljivosti

U kliničkim ispitivanjima reakcije kasne preosjetljivosti bile su manje česte i dogodile su se pri primjeni lijeka nakon prekida davanja kraćeg od godine dana. U ispitivanjima psorijaze, reakcije kasne preosjetljivosti događale su se u ranoj fazi liječenja. Znakovi i simptomi su uključivali mialgiju i/ili artralgiu s groznicom i/ili osipom, dok su neki bolesnici razvili pruritus, edem lica, šaka ili usana, disfagiju, urtikariju, grlobolju i glavobolju.

Nema dovoljno podataka o incidenci reakcija kasne preosjetljivosti nakon prekida davanja lijeka u trajanju dužem od jedne godine, ali ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju na povećani rizik od razvoja reakcija kasne preosjetljivosti kod povećanog trajanja perioda u kojem se lijek ne primjenjuje (vidi dio 4.4).

U jednogodišnjem kliničkom ispitivanju sa ponovljenim davanjem infuzije bolesnicima s Crohnovom bolešću (istraživanje ACCENT 1), incidenca reakcija slična serumskoj bolesti je iznosila 2,4%.

#### Imunogenost

Kod bolesnika koji su razvili antitijela na infliksimab vjerovatnoća pojave reakcija vezanih uz infuziju bila je veća (otprilike 2 do 3 puta). Izgleda da istovremena primjena imunosupresivnih lijekova smanjuje učestalost reakcija povezanih s infuzijom.

U kliničkim ispitivanjima jednokratnih i višekratnih doza infliksimaba od 1 do 20 mg/kg, otkrivena su antitijela na infliksimab kod 14% bolesnika koji su primali neku imunosupresivnu terapiju, te kod 24% bolesnika koji nisu primali imunosupresivnu terapiju. Kod 8% bolesnika s reumatoidnim artritismom, koji su liječeni po preporučenom režimu ponovljene primjene s metotreksatom, razvila su se antitijela na infliksimab. Kod bolesnika sa psorijatičnim artritismom koji su primali dozu od 5 mg/kg sa ili bez metotreksata, antitijela su se pojavila kod ukupno 15% bolesnika (antitijela su se pojavila kod 4% bolesnika koji su primali metotreksat i kod 26% bolesnika koji nisu od početka primali metotreksat). Kod bolesnika s Crohnovom bolešću koji su primali terapiju održavanja, antitijela na infliksimab je razvilo ukupno 3,3% bolesnika koji su primali imunosupresivnu terapiju i 13,3% bolesnika koji nisu primali imunosupresivnu terapiju. Incidenca razvoja antitijela bila je 2 - 3 puta veća kod bolesnika koji su liječeni povremeno. Zbog metodoloških nedostataka, negativni rezultati testa ne isključuju prisutnost antitijela na infliksimab. Kod nekih bolesnika koji su razvili visoki titar antitijela na infliksimab ima dokaza da je efikasnost lijeka smanjena. Oko 28% bolesnika sa psorijazom liječenih infliksimabom kao terapijom održavanja bez istovremenog liječenja imunomodulatorima, razvilo je antitijela na infliksimab (vidi dio 4.4: „Reakcije vezane za infuziju i preosjetljivost“).

#### Infekcije

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

U kliničkim ispitivanjima 36% bolesnika koji su dobivali infliksimab su bili liječeni od infekcija, u poređenju sa 25% bolesnika koji su dobivali placebo.

U ispitivanjima reumatoidnog artritisa, incidenca teških infekcija, uključujući pneumoniju, bila je veća u grupi bolesnika liječenih infliksimabom i metotreksatom nego u grupi koja je primala samo metotreksat,

posebno pri dozama od 6 mg/kg ili višim (vidi dio 4.4).

Nakon stavljanja lijeka u promet, infekcije su bile najčešće zabilježene ozbiljne neželjene reakcije. Neki su slučajevi rezultirali smrtnim ishodom. Približno 50% prijavljenih smrtnih slučajeva bilo je povezano s infekcijom. Zabilježeni su slučajevi tuberkuloze, ponekad sa smrtnim ishodom, uključujući milijarnu tuberkulozu i ekstrapulmonalnu tuberkulozu (vidi dio 4.4).

#### Zloćudne i limfoproliferativne bolesti

U kliničkim ispitivanjima s infliksimabom u kojima je liječeno 5780 bolesnika, što predstavlja ukupno 5494 bolesničkih godina, otkriveno je 5 slučajeva limfoma i 26 slučajeva zloćudne bolesti koje nisu bili limfomi, u poređenju sa nijednim slučajem limfoma i jednim slučajem zloćudne bolesti koja nije bila limfom kod 1600 bolesnika koji su primali placebo, što predstavlja ukupno 941 bolesničku godinu.

Dugoročnim praćenjem sigurnosti u trajanju do 5 godina u nastavku kliničkih ispitivanja s infliksimabom, što predstavlja ukupno 6234 bolesničkih godina (3210 bolesnika), zabilježeno je 5 slučajeva limfoma i 38 slučajeva zloćudne bolesti koja nije bila limfom.

Nakon stavljanja lijeka u promet, zabilježeni su i slučajevi zloćudnih bolesti, uključujući limfom (vidi dio 4.4).

U eksplorativnom kliničkom ispitivanju kod bolesnika s umjerenom do teškom HOPB, koji su bili aktivni ili bivši pušači, 157 odraslih bolesnika se liječilo sličnom dozom lijeka Remicade kakva se primjenjivala kod bolesnika s reumatoidnim artritisom i onih s Crohnovom bolešću. Devet bolesnika razvilo je zloćudnu bolest, uključujući limfom u jednom slučaju. Srednje trajanje praćenja iznosilo je 0,8 godina (incidenca 5,7% [95% CI, 2,65%-10,6%]). U kontrolnoj grupi od 77 bolesnika prijavljen je jedan slučaj zloćudne bolesti (srednje trajanje praćenja do 0,8 godina; incidenca 1,3% [95% CI, 0,03%-7,0%]). Većina zloćudnih promjena se razvila na plućima, glavi i vratu.

Populacijsko retrospektivno kohortno ispitivanje je pokazalo povećanu incidencu raka cerviksa kod žena sa reumatoidnim artritisom liječenih infliksimabom u poređenju sa bolesnicama koje nisu bile liječene biološkim lijekovima ili općom populacijom, uključujući i one starije od 60 godina (vidi dio 4.4).

Pored toga, nakon stavljanja lijeka u promet su zabilježeni slučajevi hepatospleničnog limfoma T-ćelija kod bolesnika liječenih lijekom Remicade, od kojih se velika većina slučajeva javila kod bolesnika sa Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom i to najviše kod adolescenata i mlađih odraslih muškaraca (vidi dio 4.4).

#### Zatajenje srca

U kliničkom ispitivanju faze II s ciljem procjene efekta lijeka Remicade na kongestivno zatajenje srca (CHF) vidljiva je veća incidenca mortaliteta uslijed pogoršanja srčane funkcije kod bolesnika liječenih lijekom Remicade, posebno kod onih koji su primali veće doze od 10 mg/kg (tj. dvostruko veću od maksimalne odobrene doze). U tom ispitivanju je 150 bolesnika s hroničnim zatajenjem srca stepena NYHA III-IV (ejekcijska frakcija lijevog ventrikula  $\leq 35\%$ ) liječeno s 3 infuzije lijeka Remicade u dozi od 5 mg/kg, 10 mg/kg ili placebo tokom 6 sedmica. U 38. sedmici umrlo je 9 od 101 bolesnika liječenih lijekom Remicade (dvoje koji su primali 5 mg/kg i sedmero koji su primali 10 mg/kg), dok je među 49 bolesnika koji su primali placebo zabilježen samo jedan smrtni slučaj.

Nakon stavljanja lijeka u promet bilo je prijava pogoršanja zatajenja srca kod bolesnika koji su primali Remicade, sa ili bez utvrđenih precipitirajućih faktora. Također je nakon stavljanja lijeka u promet bilo prijava novih slučajeva zatajenja srca, uključujući zatajenje srca kod bolesnika kod kojeg prethodno nije bila utvrđena kardiovaskularna bolest. Neki od tih bolesnika su bili mlađi od 50 godina.

#### Hepatobilijarni neželjeni efekti

U kliničkim ispitivanjima primijećeno je blago do umjereni povišenje vrijednosti ALT i AST kod bolesnika koji su primali Remicade, ali nije došlo do razvoja teškog oštećenja jetre. Primijećena su povećanja ALT  $\geq 5$  puta iznad gornje granice normale (ULN) (vidi Tabelu 2). Povišenje aminotransferaza (češće ALT nego AST) primijećeno je u većem postotku kod bolesnika koji su primali Remicade nego u kontrolnim grupama, kako pri primjeni lijeka Remicade kao monoterapije, tako i pri primjeni lijeka Remicade u kombinaciji s drugim imunosupresivima. Većina poremećaja aminotransferaza je bila prolaznog karaktera, iako je kod manjeg broja bolesnika povišenje koncentracije tih enzima trajalo duže. Općenito su bolesnici s povišenim koncentracijama ALT i AST bili bez simptoma, a vrijednosti bi se smanjile ili pale na normalu bilo s nastavljanjem ili prekidom

davanja lijeka Remicade ili modifikacijom terapije koja se davala istovremeno s lijekom Remicade. Nakon stavljanja lijeka u promet, kod bolesnika koji su primali Remicade zabilježeni su slučajevi žutice i hepatitisa, koji je u nekim slučajevima ličio na autoimuni hepatitis (vidi dio 4.4).

**Tabela 2**

**Udio bolesnika sa povišenom aktivnošću ALT-a u kliničkim ispitivanjima**

Indikacija	Broj bolesnika <sup>3</sup>		Prosječno praćenje (sedmice) <sup>4</sup>		≥3 x gornja granica normale		≥5 x gornja granica normale	
	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab
Reumatoidni i artritis <sup>1</sup>	375	1087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Crohnova bolest <sup>2</sup>	324	1034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Crohnova bolest kod djece	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 djece	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7%	N/A	1,7%
Ankilozantni spondilitis	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Psorijatični artritis	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Plak psorijaza	281	1175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

<sup>1</sup> Bolesnici u placebo grupi primali su metotreksat, dok su bolesnici u infliksimab grupi primali i infliksimab i metotreksat.

<sup>2</sup> Bolesnici u placebo grupi u dva ispitivanja III faze Crohnove bolesti, ACCENT I i ACCENT II, primili su početnu dozu od 5 mg/kg infliksimaba na početku ispitivanja, dok su u fazi održavanja primali placebo. Bolesnici koji su bili randomizirani u grupi koja je primala placebo tokom terapije održavanja, a zatim su bili prebačeni u grupu koja je primala infliksimab, u svrhu analize ALT-a uključeni su u grupu koja je primala infliksimab. U ispitivanju IIIb faze Crohnove bolesti, SONIC, bolesnici koji su primali placebo primili su dozu od 2,5 mg/kg AZA dnevno kao aktivnu kontrolu pored placebo infuzija infliksimaba.

<sup>3</sup> Broj bolesnika uključenih u analizu ALT-a.

<sup>4</sup> Prosječno (medijan) trajanje praćenja zasniva se na broju liječenih bolesnika.

**Antinuklearna antitijela (ANA)/antitijela na dvolančanu DNA (dsDNA)**

Oprilike polovina bolesnika liječenih infliksimabom u kliničkim ispitivanjima, koji su na početku bili negativni na ANA, postali su pozitivni na ANA tokom ispitivanja, u poređenju sa oko jednom petinom bolesnika koji su primali placebo. Anti-dsDNA antitijela su bila novootkrivena kod 17% bolesnika liječenih infliksimabom, u poređenju sa 0% bolesnika koji su primali placebo. Na zadnjem pregledu 57% bolesnika liječenih infliksimabom imalo je pozitivan nalaz na anti-dsDNA antitijela. Rijetko su zabilježeni slučajevi lupusa ili sindroma sličnog lupusu (vidi dio 4.4).

**Pedijatrijska populacija**

**Juvenilni reumatoidni artritis:**

Kliničko ispitivanje lijeka Remicade provedeno je kod 120 bolesnika (dobni raspon: 4-17 godina) sa aktivnim juvenilnim reumatoidnim artritisom koji nisu reagovali na liječenje metotreksatom. Bolesnici su kao uvodnu terapiju primili 3 doze infliksimaba u količini od 3 mg/kg (u 0., 2. i 6. sedmici) ili 6 mg/kg (u 14., 16., i 20 sedmici), a nakon toga se provodila terapija održavanja svakih 8 sedmica u kombinaciji s metotreksatom.

Reakcije na infuziju

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

#### Imunogenost

Antitijela na infliksimab su se razvila kod 38% bolesnika koji su primali 3 mg/kg te kod 12% bolesnika koji su primali 6 mg/kg. Titar antitijela je bio primjetno viši u grupi koja je primala 3 mg/kg nego u grupi koja je primala 6 mg/kg.

#### Infekcije

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

#### Pedijatrijski bolesnici s Crohnovom bolešću:

Sljedeće neželjene reakcije su zabilježene češće kod djece s Crohnovom bolešću uključene u ispitivanje REACH (vidi dio 5.1) nego kod odraslih bolesnika s Crohnovom bolešću: anemija (10,7%), krv u stolici (9,7%), leukopenija (8,7%), rumenilo (8,7%), virusne infekcije (7,8%), neutropenija (6,8%), bakterijske infekcije (5,8%) i alergijske reakcije disajnih puteva (5,8%). Osim toga, prijavljeni su i prelomi kostiju (6,8%), ali nije utvrđena uzročna povezanost. Ostale posebne tegobe su navedene dalje u tekstu.

#### Reakcije povezane s infuzijom

U randomiziranom ispitivanju REACH je 17,5% bolesnika imalo 1 ili više reakcija na infuziju. Ozbiljnih reakcija na infuziju nije bilo, a 2 ispitanika u ispitivanju REACH imala su anafilaktičke reakcije koje nisu bile ozbiljne.

#### Imunogenost

Antitijela na infliksimab otkrivena su kod 3 pedijatrijska bolesnika (2,9%).

#### Infekcije

U kliničkom ispitivanju REACH, infekcije su prijavljene kod 56,3% randomiziranih ispitanika liječenih infliksimabom. Infekcije su češće bile prijavljene kod ispitanika koji su primali infuzije svakih 8 sedmica (73,6%) nego kod onih koji su ih primali svakih 12 sedmica (38,0%), dok su ozbiljne infekcije zabilježene kod 3 ispitanika koji su terapiju održavanja primali svakih 8 sedmica i 4 ispitanika koji su terapiju održavanja primali svakih 12 sedmica. Najčešće zabilježene infekcije bile su infekcije gornjih disajnih puteva i faringitis, a najčešće zabilježena ozbiljna infekcija bila je apsces. Zabilježena su i 3 slučaja upale pluća (1 ozbiljna) i 2 slučaja herpes zoster (niti jedan ozbiljan).

#### Ulcerozni kolitis kod pedijatrijskih bolesnika

U cjelini, neželjene reakcije prijavljene tokom ispitivanja ulceroznog kolitisa kod pedijatrijskih bolesnika (C0168T72) i ispitivanja ulceroznog kolitisa kod odraslih bolesnika (ACT 1 and ACT 2) generalno su bile jednake. Kod C0168T72, najčešće zabilježene neželjene reakcije su bile infekcija gornjeg disajnog sistema, faringitis, bol u trbuhu, groznica i glavobolja. Najčešći neželjeni efekat je bio pogoršanje ulceroznog kolitisa, pojava koja se češće javljala kod bolesnika koji su primali doze svakih 12 sedmica u odnosu na bolesnike koji su doze primali svakih 8 sedmica.

#### Reakcije povezane sa infuzijom

U cjelini je 8 (13,3%) od 60 liječenih bolesnika prijavilo jednu ili više reakcija na infuziju, od kojih je 4 od 22 (18,2%) iz grupe bolesnika sa terapijom održavanja svakih 8 sedmica i 3 od 23 (13,0%) iz grupe bolesnika sa terapijom održavanja svakih 12 sedmica. Nisu prijavljene teške reakcije na infuziju. Sve reakcije na infuziju su bile blage do umjerene.

#### Imunogenost

Antitijela na infliksimab su otkrivena kod 4 (7,7%) bolesnika do 54. sedmice.

#### Infekcije

Infekcije su bile prijavljene kod 31 (51,7%) od 60 liječenih bolesnika u ispitivanju C0168T72, a kod 22

(36,7%) je bilo potrebno oralno ili parenteralno primijeniti antiomikrobnu terapiju. Udio bolesnika sa infekcijama u ispitivanju C0168T72 je bio sličan udjelu iz ispitivanja Crohnove bolesti kod pedijatrijskih bolesnika (REACH), ali viši u odnosu na udio iz ispitivanja ulceroznog kolitisa kod odraslih bolesnika (ACT 1 and ACT 2). Ukupna pojava infekcija u ispitivanju C0168T72 je bila 13/22 (59%) u grupi bolesnika sa terapijom održavanja svakih 8 sedmica i 14/23 (60,9%) u grupi bolesnika sa terapijom održavanja svakih 12 sedmica. Pojave infekcija gornjeg disajnog sistema (7/60 [12%]) i faringitisa (5/60 [8%]) su bile najčešće prijavljene infekcije disajnog sistema. Teške infekcije su prijavljene kod 12% (7/60) od ukupnog broja liječenih bolesnika.

Ovo ispitivanje je obuhvatilo više bolesnika u dobi od 12 do 17 godina, nego u dobi od 6 do 11 godina (45/60 [75,0%]) nasuprot 15/60 [25,0%]). Dok je broj bolesnika u svakoj podgrupi suviše mali za donošenje bilo kakvih konačnih zaključaka o uticaju starosne dobi na događaje u vezi sa sigurnošću primjene lijeka, veći su udjeli bolesnika sa ozbiljnim neželjenim događajima i prekidom primjene zbog neželjenih događaja kod mlađe starosne grupe nego kod starije. Iako je udio bolesnika sa infekcijama također bio veći kod mlađe starosne grupe, kod teških infekcija su udjeli bili slični u obje starosne grupe. Ukupni udjeli neželjenih događaja i reakcija na infuziju u starosnim grupama između 6 i 11 godina i između 12 i 17 godina su bili slični.

#### Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Spontano zabilježene ozbiljne neželjene reakcije infliksimaba kod pedijatrijskih bolesnika nakon stavljanja lijeka u promet uključivale su maligne bolesti među kojima i hepatosplenični limfom T- ćelija, prolazne poremećaje jetrenih enzima, sindrome slične lupusu i pozitivan nalaz auto-antitijela (vidi dijelove 4.4 i 4.8).

#### **Dodatne informacije o posebnim populacijama bolesnika**

##### *Starije osobe*

U kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa, incidenca ozbiljnih infekcija je bila izraženija kod bolesnika liječenih infliksimabom i metotreksatom starosne dobi od 65 godina i više (11,3%) nego kod bolesnika mlađih od 65 godina (4,6%). Kod bolesnika koji su liječeni samo metotreksatom, incidenca ozbiljnih infekcija je bila 5,2% kod bolesnika starosne dobi od 65 godina i više u poređenju sa 2,7% kod bolesnika mlađih od 65 godina (vidi dio 4.4).

#### Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeni efekat lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih efekata lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba).  
Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9 Predoziranje**

Nisu zabilježeni slučajevi predoziranja. Primjena jednokratne doze do 20 mg/kg nije imala toksičnih efekata.

### **5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

#### **5.1 Farmakodinamičke karakteristike**

Farmakoterapijska grupa: Imunosupresivi, inhibitori faktora nekroze tumora alfa (TNF<sub>α</sub>)  
ATC klasifikacija: L04AB02.

Remicade je biološki lijek.

### **Mehanizam djelovanja**

Infliksimumab je himerno humano-mišje monoklonalno antitijelo koje se veže sa velikim afinitetom za topljive i transmembranske oblike faktora nekroze tumora alfa (TNF $\alpha$ ), ali ne i za limfotoksin  $\alpha$  (TNF $\beta$ ).

### **Farmakodinamički efekti**

Razne vrste bioloških testova *in vitro* su pokazale da infliksimumab inhibira funkcionalno djelovanje TNF $\alpha$ . Infliksimumab je spriječio razvoj poliartritisisa kod transgenskih miševa kod kojih je ta bolest nastupila kao posljedica konstitutivne ekspresije humanog TNF $\alpha$ . Kad se primjenjivao nakon nastupa bolesti omogućavao je zarastanje erodiranih zglobova. *In vivo*, infliksimumab brzo stvara stabilne komplekse s humanim TNF $\alpha$ , što se događa uporedo sa gubitkom bioaktivnosti TNF $\alpha$ .

Povećane koncentracije TNF $\alpha$  su pronađene u zglobovima bolesnika s reumatoidnim artritismom koje su povezane sa pojačanom aktivnošću bolesti. Tokom liječenja reumatoidnog artritisa infliksimumabom smanjili su se infiltrati upalnih ćelija u područjima upale u zglobu kao i ekspresija molekula koje posreduju pri ćelijskoj adheziji, hemotaksi i razgradnji tkiva. Nakon liječenja infliksimumabom, bolesnici su imali snižene koncentracije serumskog interleukina 6 (IL-6) i C reaktivnog proteina (CRP) u odnosu na vrijednosti na početku liječenja, dok je kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom i sniženom koncentracijom hemoglobina na početku liječenja došlo do povišenja koncentracije hemoglobina. U poređenju sa ćelijama neliječenih bolesnika, nije primijećeno dalje značajno sniženje broja limfocita u perifernoj krvi bolesnika koji su primali infliksimumab niti njihovog proliferativnog odgovora na mitogenu stimulaciju *in vitro*. Kod bolesnika sa psorijazom, liječenje infliksimumabom je dovelo do smanjenja upale u epidermalnom sloju i normalizacije diferencijacije keratocita u psorijatičnim plakovima. Kod bolesnika sa psorijatičnim artritismom, kratkotrajno liječenje lijekom Remicade smanjilo je broj T ćelija i krvnih žila u sinovijalnoj membrani i koži zahvaćenoj psorijazom.

Histološka analiza uzoraka kolona uzetih biopsijom prije i 4 sedmice nakon primjene infliksimumaba pokazala je značajno smanjenje mjerljivog TNF $\alpha$ . Liječenje bolesnika sa Crohnovom bolešću infliksimumabom također je bilo povezano sa značajnim smanjenjem CRP-a, upalnog markera čija je koncentracija u serumu tih bolesnika uobičajeno povećana. Ukupni broj perifernih bijelih krvnih ćelija bio je minimalno promijenjen kod bolesnika liječenih infliksimumabom, iako su promjene u limfocitima, monocitima i neutrofilima odražavale pomak prema normalnim rasponima. Mononuklearne ćelije u perifernoj krvi bolesnika (PBMC) liječenih infliksimumabom pokazale su nesmanjenu proliferativnu sposobnost u odgovoru na stimulanse u poređenju sa neliječenim bolesnicima. Nakon liječenja infliksimumabom nisu bile primijećene nikakve značajne promjene u proizvodnji citokina od strane stimuliranih mononuklearnih ćelija u perifernoj krvi (PBMC). Analiza mononuklearnih ćelija u lamini proprijii koja je dobivena biopsijom intestinalne mukoze pokazala je da je liječenje infliksimumabom prouzrokovalo smanjenje u broju ćelija koje mogu izraziti TNF $\alpha$  i interferon  $\gamma$ . Dodatna histološka istraživanja pružila su dokaze da liječenje infliksimumabom smanjuje infiltraciju zahvaćenih područja crijeva upalnim ćelijama te prisutnost upalnih markera na tim mjestima. Endoskopska ispitivanja sluznice crijeva prikazala su znakove mukoznog zacjeljenja kod bolesnika liječenih infliksimumabom.

### **Klinička efikasnost i sigurnost primjene**

#### **Reumatoidni artritis kod odraslih bolesnika**

Efikasnost infliksimumaba je ispitivana u dva multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, osnovna ispitivanja: ATTRACT i ASPIRE. Tokom oba klinička ispitivanja bila je dopuštena istovremena upotreba uobičajnih doza folne kiseline, peroralnih kortikosteroida ( $\leq 10$  mg dnevno) i/ili nesteroidnih protivupalnih lijekova.

Primarni ishodi ispitivanja su bili smanjenje znakova i simptoma s obzirom na kriterije Američkog univerziteta za reumatologiju (American College of Rheumatology, ACR20 za ATTRACT, oznaka ACR-N za ASPIRE), sprečavanje strukturnog oštećenja zglobova te poboljšanje fizičke funkcije. Smanjenje znakova i simptoma bilo je određeno kao najmanje 20%-tno poboljšanje (ACR20) s obzirom na broj osjetljivih i otečenih zglobova, te poboljšanje kod 3 od sljedećih 5 kriterija: (1) opća procjena istraživača, (2) opća procjena bolesnika, (3) mjera funkcije/ograničenja, (4) vizuelna analogna skala boli i (5) brzina sedimentacije eritrocita ili C reaktivni protein. ACR-N se zasniva na istim kriterijima kao i ACR-20, odnosno izračunu najmanjeg postotka poboljšanja s obzirom na broj otečenih zglobova, broju osjetljivih zglobova i srednjoj vrijednosti preostalih 5 kriterija ACR odgovora. Oštećenje strukture zgloba (erozije i sužavanje zglobnog prostora) kako na šakama tako i na stopalima mjerilo se u odnosu na početne vrijednosti prema van der Heijdeovoj modifikaciji Sharpove

bodovne skale (0-440). Upitnik procjene zdravlja (Health Assessment Questionnaire - HAQ; skala 0-3) koristio se za mjerenje prosječne promjene fizičke funkcije bolesnika tokom vremena u odnosu na funkciju na početku ispitivanja.

Tokom kliničkoga ispitivanja ATTRACT, s placebom kao kontrolom, ispitan je odgovor na liječenje nakon 30, 54 i 102 sedmice kod 428 bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritismom koji nisu reagovali na liječenje metotreksatom. Približno 50% bolesnika pripadalo je funkcionalnoj klasi III. Bolesnici su primili ili placebo ili infliksimab u dozi od 3 mg/kg ili 10 mg/kg nulte, druge i šeste sedmice ispitivanja, a zatim svakih 4 ili 8 sedmica. Svi bolesnici su uzimali uobičajnu dozu metotreksata (prosječno 15 mg sedmično) tokom 6 mjeseci prije uključanja u ispitivanje i trebali su nastaviti s uzimanjem istih doza tokom čitavog ispitivanja.

Rezultati nakon 54 sedmice (ACR20, HAQ i ukupni rezultat prema van der Heijdeovoj modifikaciji Sharpove bodovne skale) prikazani su u Tabeli 3. Primijećen je veći stepen kliničkog odgovora (ACR50 i ACR70) u svim grupama bolesnika koji su primali infliksimab nakon 30 i 54 sedmice u poređenju sa bolesnicima koji su primali samo metotreksat.

Smanjenje u brzini razvoja oštećenja strukture zglobova (erozije i sužavanje zglobnog prostora) primijećeno je u svim grupama bolesnika koji su primali infliksimab u 54. sedmici (Tabela 3).

Efekti primijećeni nakon 54 sedmice održali su se tokom 102 sedmice. Zbog prekida liječenja kod velikog broja ispitanika, nije moguće odrediti značaj razlike u efektu infliksimaba i samog metotreksata.

**Tabela 3**  
**Efekat na ACR 20, strukturna oštećenja zglobova i fizičku funkciju u 54. sedmici, ATTRACT**

	kontrola <sup>a</sup>	infliksimab <sup>b</sup>				ukupno infliksimab <sup>b</sup>
		3 mg/kg svakih 8 sedmica	3 mg/kg svake 4 sedmice	10 mg/kg svakih 8 sedmica	10 mg/kg svake 4 sedmice	
Bolesnici s odgovorom ACR20/evaluirani bolesnici (%) <sup>c</sup>	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Ukupan broj bodova <sup>d</sup> (van der Heijdeova modifikacija Sharpove bodovne skale)						
Promjena od početne vrijednosti (prosječna vrijednost ± SD <sup>c</sup> )	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Medijan (interkvartilni raspon)	4,0 (0,5;9,7)	0,5 (-1,5; 3,0)	0,1 (-2,5; 3,0)	0,5 (-1,5; 2,0)	-0,5 (-3,0; 1,5)	0,0 (-1,8; 2,0)
Bolesnici bez pogoršanja/evaluirani bolesnici (%) <sup>c</sup>	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
HAQ promjena u odnosu na početnu vrijednost <sup>e</sup> (evaluirani bolesnici)	87	86	85	87	81	339
Prosječna vrijednost ± SD <sup>c</sup>	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

a: kontrola = svi su bolesnici imali aktivni reumatoidni artritis uprkos uobičajenim dozama metotreksata tokom 6 mjeseci prije uključanja i trebali su nastaviti s primanjem istih doza tokom ispitivanja. Dopuštala se istovremena primjena uobičajenih doza peroralnih kortikosteroida (≤10 mg/dan) i/ili nesteroidnih protivupalnih lijekova, a primjenjivala se i zamjenska terapija folatima.

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

c: p<0,001 za svaku grupu liječenu infliksimabom u poređenju s kontrolom.

d: veće vrijednosti znače jače oštećenje zgloba.

e: HAQ = upitnik procjene stanja zdravlja (Health Assessment Questionnaire); veće vrijednosti označavaju manji stepen onesposobljenosti.

Ispitivanjem ASPIRE ocjenjivali su se odgovori na terapiju nakon 54 sedmice kod 1004 bolesnika sa

aktivnim reumatoidnim artritismom u ranoj fazi (trajanje bolesti  $\leq 3$  godine, srednja vrijednost 0,6 godina) koji nisu prethodno liječeni metotreksatom (srednja vrijednost broja otečenih odnosno osjetljivih zglobova iznosila je 19, odnosno 31). Svi bolesnici su primili metotreksat (doza optimizirana na 20 mg sedmično do 8. sedmice) te placebo, 3 mg/kg ili 6 mg/kg infliksimaba, nulte, druge i šeste sedmice ispitivanja, a zatim svakih osam sedmica. Rezultati nakon 54 sedmice prikazani su u Tabeli 4.

Nakon 54 sedmice liječenja, u obje grupe bolesnika koji su primali infliksimab + metotreksat došlo je do statistički značajnog poboljšanja simptoma i znakova bolesti u poređenju sa bolesnicima koji su primali samo metotreksat, mjereno udjelom bolesnika koji su postigli odgovor prema ACR 20, 50 i 70.

Kod više od 90% bolesnika uključenih u kliničko ispitivanje ASPIRE napravljene su barem 2 rentgenske snimke zglobova. Smanjenje brzine napredovanja strukturnog oštećenja zglobova primijećeno je u 30. i 54. sedmici u grupama bolesnika koji su primali infliksimab + metotreksat, u odnosu na bolesnike koji su liječeni samo metotreksatom.

**Tabela 4**  
**Efekat na ACR-N, strukturna oštećenja zglobova i fizičku funkciju u 54. sedmici, ASPIRE**

	Infliksimab + MTX			
	Placebo+MTX	3 mg/kg	6 mg/kg	Kombinovano
Randomizirani bolesnici	282	359	363	722
Postotak ACR poboljšanja				
Prosječna vrijednost $\pm$ SD <sup>a</sup>	24,8 $\pm$ 59,7	37,3 $\pm$ 52,8	42,0 $\pm$ 47,3	39,6 $\pm$ 50,1
Promjena od ukupne početne vrijednosti prema van der Heijdeovoj modifikaciji Sharpove bodovne skale <sup>b</sup>				
Prosječna vrijednost $\pm$ SD <sup>a</sup>	3,70 $\pm$ 9,61	0,42 $\pm$ 5,82	0,51 $\pm$ 5,55	0,46 $\pm$ 5,68
Medijan	0,43	0,00	0,00	0,00
Prosjek HAQ poboljšanja u odnosu na početnu vrijednost tokom vremena od 30 do 54 sedmice <sup>c</sup>				
Prosječna vrijednost $\pm$ SD <sup>d</sup>	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 liječenu infliksimabom u poređenju sa kontrolom.

b: veće vrijednosti znače jače oštećenje zgloba.

c: HAQ = upitnik procjene stanja zdravlja (Health Assessment Questionnaire); veće vrijednosti označavaju manji stepen onesposobljenosti.

d:  $p = 0,03$  i  $< 0,001$  za 3 mg/kg i 6 mg/kg za pojedinu liječenu grupu u poređenju sa placebo + MTX.

Titraciju doze kod bolesnika s reumatoidnim artritismom podupiru podaci koji dolaze iz studija ATTRACT, ASPIRE i START. START je randomizirana, multicentrična, dvostruko slijepa studija sigurnosti sa 3 paralelno ispitivane grupe bolesnika. U grupi u kojoj su bili bolesnici s neadekvatnim odgovorom (grupa 2,  $n=329$ ) bilo je dozvoljeno povećavanje doze u rasponu od 3 do 9 mg/kg s povećanjima od po 1,5 mg/kg. Kod većine bolesnika (67%) nije bila potrebna titracija doze.

Kod onih bolesnika kod kojih je bila potrebna titracija doze, klinički odgovor je postignut u 80%, a većina njih (64%) trebala je samo jedno prilagođavanje doze i to od 1,5 mg/kg.

#### Crohnova bolest kod odraslih bolesnika

##### *Uvodna terapija u umjerenoj do teškoj aktivnoj Crohnovoj bolesti*

Efikasnost jednokratno primijenjene doze infliksimaba ispitana je kod 108 bolesnika s aktivnom Crohnovom bolešću (indeks aktivnosti Crohnove bolesti, Crohn's Disease Activity Index - CDAI,  $\geq 220$   $\leq 400$ ) u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontrolisanom ispitivanju odgovora na dozu.

Od 108 bolesnika, 27 je bilo liječeno preporučenim dozama infliksimaba od 5 mg/kg. Svi bolesnici su imali neprimjeren odgovor na prethodno konvencionalno liječenje. Bila je dopuštena istovremena primjena konvencionalne terapije u uobičajenoj dozi, koju je nastavilo primati 92% bolesnika.

Primarni ishod ispitivanja činio je udio bolesnika koji su pokazali klinički odgovor, definisan kao smanjenje CDAI za  $\geq 70$  bodova u odnosu na početne vrijednosti nakon 4 sedmice, bez povećanja doza lijekova koji se daju kod Crohnove bolesti ili hirurškog liječenja Crohnove bolesti. Bolesnici koji su odgovorili na liječenje nakon 4 sedmice su bili praćeni do 12. sedmice. Sekundarni ishod studije činio je udio bolesnika u kliničkoj remisiji nakon 4 sedmice liječenja (CDAI <150) i s održanim kliničkim odgovorom.

Četvrte sedmice nakon primjene jednokratne doze ispitivanoga lijeka 22 od 27 (81%) bolesnika liječenih infliksimabom u dozi od 5 mg/kg postiglo je klinički odgovor, u poređenju sa 4 od 25 (16%) bolesnika liječenih placebom ( $p < 0,001$ ). Također, nakon 4. sedmice, 13 od 27 (48%) bolesnika liječenih infliksimabom postiglo je kliničku remisiju (CDAI <150) nasuprot 1 od 25 (4%) bolesnika liječenih placebom. Odgovor je vidljiv unutar 2 sedmice, s maksimalnim odgovorom u 4. sedmici. Na posljednjem pregledu nakon 12 sedmica, 13 od 27 (48%) bolesnika liječenih infliksimabom i dalje je pokazivalo klinički odgovor na liječenje.

#### *Terapija održavanja u umjerenoj do teškoj aktivnoj Crohnovoj bolesti kod odraslih*

Efikasnost ponovljenih infuzija infliksimaba provjeravala se u kliničkom ispitivanju koje je trajalo 1 godinu (ACCENT I). Ukupno 573 bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti (CDAI  $\geq 220 \leq 400$ ) je primilo jednokratnu infuziju od 5 mg/kg infliksimaba u 0 sedmici. Od 580 uključenih bolesnika, 178 (30,7%) imalo je teški oblik bolesti (CDAI rezultat >300 uz istovremeno uzimanje kortikosteroida i/ili imunosupresiva), što je odgovaralo populaciji definisanoj u indikaciji (vidi dio 4.1). U drugoj sedmici ispitivanja procjenio se klinički odgovor kod svih bolesnika koji su nakon toga randomizirani u jednu od 3 terapijske grupe: grupa koja je kao terapiju održavanja primala placebo, grupa koja je primala 5 mg/kg i grupa koja je primala 10 mg/kg. Sve tri grupe primile su infuzije u 2. i 6. sedmici, a nakon toga svakih 8 sedmica.

Klinički odgovor je nastupio kod 335 (58%) od 573 randomiziranih bolesnika do druge sedmice. Ti bolesnici su klasificirani kao bolesnici kod kojih je klinički odgovor nastupio do druge sedmice te su uključeni u primarnu analizu (vidi Tabelu 5). Od bolesnika koji su bili klasificirani kao oni kod kojih odgovor nije nastupio u drugoj sedmici, 32% (26 od 81) u grupi koja je primala placebo i 42% (68 od 163) u grupi koja je primala infliksimab postiglo je klinički odgovor do 6. sedmice. Nakon toga nije bilo razlike između grupa u broju bolesnika koji su imali kasni odgovor.

Primarni ishodi bili su udio bolesnika u kliničkoj remisiji (CDAI <150) u 30. sedmici i vrijeme do gubitka odgovora do 54. sedmice. Smanjenje doze kortikosteroida bilo je dopušteno nakon 6. sedmica.

**Tabela 5**

**Efekti na stopu odgovora i remisije, podaci iz ispitivanja ACCENT I (bolesnici kod kojih je klinički odgovor nastupio do 2. sedmice)**

	ACCENT I (bolesnici kod kojih je klinički odgovor nastupio do 2. sedmice) % bolesnika		
	Terapija održavanja placebom (n=110)	Terapija održavanja infliksimabom 5 mg/kg (n=113) (p vrijednost)	Terapija održavanja infliksimabom 10 mg/kg (n=112) (p vrijednost)
Srednje vrijeme do gubitka odgovora do 54. sedmice	19 sedmica	38 sedmica (0,002)	>54 sedmica (<0,001)
<b>30. sedmica</b>			
Klinički odgovor <sup>a</sup>	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)

<b>54. sedmica</b>			
Klinički odgovor <sup>a</sup>	15,5	38,1 ( $<0,001$ )	47,7 ( $<0,001$ )
Klinička remisija	13,6	28,3 (0,007)	38,4 ( $<0,001$ )
Održana remisija bez steroida <sup>b</sup>	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

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

b: CDAI  $< 150$  i u 30. i u 54. sedmici, bez uzimanja kortikosteroida tokom 3 mjeseca prije 54. sedmice kod bolesnika koji su primali kortikosteroide na početku ispitivanja.

Bolesnici koji su reagovali na liječenje, ali kod kojih se kliničko poboljšavanje izgubilo počevši od 14. sedmice, smjeli su se prebaciti na dozu infliksimaba 5 mg/kg veću od one koju su primali nakon randomizacije. Osamdeset i devet posto (50 od 56) bolesnika kod kojih se klinički odgovor na terapiju održavanja infliksimabom u dozi 5 mg/kg izgubio nakon 14. sedmica je reagovalo na liječenje infliksimabom u dozi od 10 mg/kg.

U odnosu na grupu koja je primala placebo, u grupama koje su primale infliksimab kao terapiju održavanja primjećeno je poboljšanje kvalitete života i smanjenje hospitalizacija zbog bolesti, te smanjenje upotrebe kortikosteroida u 30. i 54. sedmici ispitivanja.

Infliksimab sa ili bez AZA ispitivan je u randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivnim komparatorom kontrolisanom ispitivanju (SONIC) koje je uključilo 508 odraslih bolesnika s umjerenom do teškom Crohnovom bolešću (CDAI  $\geq 220 \leq 450$ ) koji ranije nisu primali biološke lijekove i imunosupresive i kod kojih je prosjek trajanja bolesti 2,3 godine. Na početku liječenja 27,4% bolesnika je primalo sistemske kortikosteroide, 14,2% bolesnika je primalo budesonid, i 54,3% bolesnika je primalo 5-ASA. Bolesnici su bili randomizirani za primanje AZA kao monoterapije, infliksimaba kao monoterapije, ili za terapiju infliksimaba u kombinaciji s AZA. Infliksimab je davan u dozi od 5 mg/kg u 0, 2., 6. sedmici, a zatim svakih 8 sedmica. AZA je primjenjivan u dnevnoj dozi od 2,5 mg/kg.

Primarni ishod ispitivanja bila je klinička remisija bez kortikosteroida u 26. sedmici, definisana kao ispitanici u kliničkoj remisiji (CDAI of  $< 150$ ) koji, u periodu od najmanje 3 sedmice, nisu oralno uzimali sistemske kortikosteroide (prednison ili njegov ekvivalent) ili budesonid u dnevnoj dozi  $> 6$  mg. Rezultate vidi u Tabeli 6.

Postotak ispitanika kod kojih je sluznica zarastala u 26. sedmici je bio znatno veći u kombinaciji infliksimaba i AZA (43,9%,  $p < 0,001$ ) i u grupama u kojima je infliksimab primjenjivan kao monoterapija (30,1%,  $p = 0,023$ ) u poređenju sa grupom u kojoj je AZA primjenjivan kao monoterapija (16,5%).

**Tabela 6**

**Postotak ispitanika koji su postigli kliničku remisiju bez kortikosteroida u 26. sedmici, SONIC**

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

\* P-vrijednosti predstavljaju svaku grupu liječenu infliksimabom u poređenju sa AZA u monoterapiji.

Sličan trend u postizanju kliničke remisije bez upotrebe kortikosteroida je primjećeno u 50. sedmici. Osim toga, prilikom upotrebe infliksimaba je uočeno poboljšanje kvaliteta života mjereno IBDQ upitnikom.

#### *Uvodna terapija u aktivnoj Crohnovoj bolesti sa fistulama*

Efikasnost lijeka se ispitala i u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontrolisanom ispitivanju koje je uključivalo 94 bolesnika sa Crohnovom bolešću sa fistulama kod kojih su fistule prisutne najmanje 3 mjeseca. Od tih 94 bolesnika 31 je bio liječen infliksimabom u dozi od 5 mg/kg. Približno 93% bolesnika prethodno je primalo antibiotsku ili imunosupresivnu terapiju.

Bila je dopuštena istovremena primjena konvencionalnih lijekova u uobičajenoj dozi, a 83% bolesnika nastavilo je primati najmanje jedan od tih lijekova. Bolesnici su primili tri doze placeba ili infliksimaba u sedmicama 0, 2 i 6. Bolesnici su praćeni tokom sljedećih 26 sedmica. Primarni ishod je činio udio bolesnika koji su razvili klinički odgovor, definisan u odnosu na početne vrijednosti kao  $\geq 50\%$ -tno smanjenje broja fistula koje su se cijedile na lagani pritisak prilikom najmanje dvije uzastopne posjete (u razmaku od 4 sedmice), bez povećanja doze lijekova za Crohnovu bolest ili hirurškog liječenja Crohnove bolesti.

Klinički odgovor je postiglo 68% bolesnika (21 od 31) liječenih infliksimabom u dozi od 5 mg/kg u poređenju sa 26% bolesnika (8 od 31) liječenih placebom ( $p=0,002$ ). U grupi liječenoj infliksimabom u prosjeku je trebalo 2 sedmice do pojave kliničkog odgovora. Klinički odgovor je u prosjeku trajao 12 sedmica. Uz to, zatvaranje svih fistula postignuto je kod 55% bolesnika liječenih infliksimabom, u poređenju sa 13% bolesnika liječenih placebom ( $p=0,001$ ).

#### *Terapija održavanja u aktivnoj Crohnovoj bolesti sa fistulama*

Efikasnost ponavljanja infuzija infliksimaba kod bolesnika sa Crohnovom bolešću sa fistulama ispitivana je u kliničkom ispitivanju u trajanju od jedne godine (ACCENT II). Ukupno 306 bolesnika primilo je tri doze infliksimaba od 5 mg/kg u 0., 2. i 6. sedmici. Na početku ispitivanja 87% bolesnika je imalo perianalne fistule, 14% je imalo abdominalne fistule, a 9% rektovaginalne fistule. Srednja vrijednost indeksa aktivnosti Crohnove bolesti (CDAI) bila je 180. Kod 282 bolesnika je ispitivan klinički odgovor i randomizirani su u 14. sedmici za primanje ili placeba ili 5 mg/kg infliksimaba svakih 8 sedmica tokom 46 sedmica.

Bolesnici kod kojih je klinički odgovor nastupio do 14. sedmice (195 od 282) bili su uključeni u analizu primarnog ishoda, odnosno vremena od randomizacije do nestanka odgovora (vidi Tabelu 7). Smanjenje doze kortikosteroida je bilo dopušteno nakon 6. sedmica.

**Tabela 7**

**Efekat na stopu odgovora, podaci iz ispitivanja ACCENT II (bolesnici kod kojih je klinički odgovor nastupio do 14. sedmice)**

	ACCENT II (bolesnici kod kojih je klinički odgovor nastupio do 14. sedmice)		
	Placebo terapija održavanja (n=99)	Infliksimab terapija održavanja (5 mg/kg) (n=96)	p- vrijednost
Srednje vrijeme do gubitka odgovora do kraja 54. sedmice	14 sedmica	>40 sedmica	< 0,001
<b>54. sedmica</b>			
Odgovor fistula (%) <sup>a</sup>	23,5	46,2	0,001
Potpuni odgovor fistula (%) <sup>b</sup>	19,4	36,3	0,009

a: Smanjenje od  $\geq 50\%$  u odnosu na početnu vrijednost u broju fistula iz kojih se cijedi sadržaj tokom perioda od  $\geq 4$  sedmice.

b: Odsustvo fistula iz kojih se cijedi sadržaj.

Bolesnici kod kojih je prvobitno postojao terapijski odgovor, počevši od 22. sedmice, ali se nakon toga izgubio, mogli su ponoviti liječenje dobivanjem infliksimaba svakih 8 sedmica u dozi 5 mg/kg većoj od one koju su primali neposredno nakon randomizacije. Od bolesnika koji su prvo primali infliksimab u dozi od 5 mg/kg, a zatim se nakon 22. sedmice prebacili na drugu dozu zbog prestanka efikasnosti terapije na fistule, 57% (12 od 21) je reagovalo na ponovljeno liječenje infliksimabom u dozi od 10 mg/kg svakih 8 sedmica.

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

Terapija održavanja infliksimabom svakih 8 sedmica značajno smanjuje broj hospitalizacija vezanih za bolest i operacija u poređenju sa placebom. Osim toga, zabilježeno je smanjenje upotrebe kortikosteroida te poboljšanje kvaliteta života.

#### Ulcerozni kolitis kod odraslih bolesnika

Sigurnost i efikasnost lijeka Remicade ispitivale su se u dva (ACT 1 i ACT 2) randomizirana, dvostruko slijepa klinička ispitivanja s placebom kao kontrolom kod odraslih bolesnika sa srednje teškim i teškim oblikom ulceroznog kolitisa (Mayo bodovi 6 do 12; endoskopski podbodovi  $\geq 2$ ), koji su imali neadekvatni odgovor na konvencionalno liječenje [peroralni kortikosteroidi, aminosalicilati i/ili imunomodulatori (6-MP, AZA)]. Dopuštala se istovremena primjena stabilnih doza peroralnih aminosalicilata, kortikosteroida, i/ili imunomodulatora. U oba klinička ispitivanja, bolesnici su bili randomizirani u grupe koje su primale placebo, Remicade u dozi od 5 mg/kg ili 10 mg/kg u 0., 2., 6., 14. i 22. sedmici, a u ispitivanju ACT 1 i u 30., 38. i 46. sedmici. Snižavanje doze kortikosteroida je bilo dopušteno nakon 8. sedmica.

**Tabela 8**

**Efekti na klinički odgovor, kliničku remisiju i zarastanje sluznice u 8. i 30. sedmici. Zbirni podaci iz ispitivanja ACT 1 i 2.**

	Placebo		Infliksimumab	
	244	5 mg/kg 242	10 mg/kg 242	Zbirno 484
Randomizirani ispitanici	244	242	242	484
<b>Postotak ispitanika s kliničkim odgovorom i održanim kliničkim odgovorom</b>				
Klinički odgovor u 8. sedmici <sup>a</sup>	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Klinički odgovor u 30. sedmici <sup>a</sup>	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Održani odgovor (klinički odgovor u 8. i 30. sedmici) <sup>a</sup>	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
<b>Postotak ispitanika u kliničkoj remisiji i održanoj remisiji</b>				
Klinička remisija u 8. sedmici <sup>a</sup>	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Klinička remisija u 30. sedmici <sup>a</sup>	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Održana remisija (u remisiji u 8. i 30. sedmici) <sup>a</sup>	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
<b>Postotak ispitanika sa zarastanjem sluznice</b>				
Zarastanje sluznice u 8. sedmici <sup>a</sup>	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Zarastanje sluznice u 30. sedmici <sup>a</sup>	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

a:  $p < 0,001$ , za svaku grupu ispitanika koji su primali infliksimumab u poređenju sa placebom.

Efikasnost lijeka Remicade tokom 54. sedmice se ispitivala u kliničkom ispitivanju ACT 1.

U 54. sedmici je 44,9% bolesnika liječenih infliksimumabom (obje grupe zajedno) imalo je klinički odgovor, za razliku od 19,8% ispitanika u grupi koja je primala placebo ( $p < 0,001$ ). U 54. sedmici postotak bolesnika u kliničkoj remisiji bio je veći u grupi liječenoj infliksimumabom nego u grupi koja je primala placebo (34,6% naspram 16,5%,  $p < 0,001$ ), kao i postotak bolesnika kod kojih je nastupilo zarastanje sluznice (46,1% liječenih infliksimumabom naspram 18,2% bolesnika koji su primali placebo,  $p < 0,001$ ). Udio bolesnika s održanim terapijskim odgovorom i održanom remisijom u 54. sedmici bio je veći u grupama liječenim infliksimumabom nego u grupi koja je primala placebo (37,9% naspram 14,0%,  $p < 0,001$ ; odnosno 20,2% naspram 6,6%,  $p < 0,001$ ).

Udio bolesnika koji su mogli prestati uzimati kortikosteroide i pritom ostati u kliničkoj remisiji bio je veći u zbirnoj grupi bolesnika liječenih infliksimumabom nego u grupama koje su primale placebo kako u 30. sedmici (22,3% naspram 7,2%,  $p < 0,001$ , prema udruženim podacima iz kliničkih ispitivanja ACT 1 i ACT 2) tako i u 54. sedmici (21,0% naspram 8,9%,  $p = 0,022$ , prema podacima iz kliničkog ispitivanja ACT 1).

Združeni podaci iz ispitivanja ACT 1 i ACT 2 i njihovih nastavaka, analizirani od početka do kraja 54. sedmice, ukazuju na smanjeni broj hospitalizacija vezanih za ulcerozni kolitis kao i hirurških zahvata pri liječenju infliksimumabom. Broj hospitalizacija vezanih za ulcerozni kolitis je bio mnogo manji u grupama tretiranim sa 5 mg/kg i 10 mg/kg infliksimumaba nego u placebo grupi (srednji broj hospitalizacija na 100 bolesničkih godina: 21 i 19;  $p = 0,019$ , dok je u placebo grupi bilo 40;  $p = 0,007$ ). Broj hirurških intervencija povezanih sa ulceroznim kolitisom je također bio niži u grupama bolesnika koje su primale dozu infliksimumaba od 5 i 10 mg/kg u odnosu na placebo grupu (srednji broj hirurških intervencija na 100 bolesničkih godina: 22 i 19 naspram 34;  $p = 0,145$  odnosno  $p = 0,022$ ).

Postotak pacijenata koji su bili podvrgnuti kolektomiji u bilo kojem periodu u toku 54 sedmice nakon prve infuzije ispitivanog lijeka prikupljen je i združen iz ispitivanja ACT 1 i ACT 2 i njihovih nastavaka.

Kolektomiji je podvrgnut manji broj bolesnika koji su primali infliksimab u dozama od 5 mg/kg (28 od 242 ili 11, 6% [N.S.]) i 10 mg/kg (18 od 242 ili 7,4% [p=0, 011]), u odnosu na placebo grupu (36 od 244; 14,8%).

Smanjena učestalost kolektomije je ispitivana i u drugoj randomiziranoj, dvostruko-slijepoj studiji (C0168Y06) kod hospitaliziranih bolesnika (n= 45) sa srednje teškim do teškim oblikom ulceroznog kolitisa koji nisu odgovorili na liječenje intravenskim kortikosteridima i koji su zbog toga imali veći rizik za kolektomiju. Zabilježeno je značajno smanjenje kolektomije tokom tri mjeseca od infuzije ispitivanog lijeka kod bolesnika koji su primili po jednu dozu infliksimaba od 5 mg/kg u odnosu na bolesnike koji su primili placebo (29,2% naspram 66,7%, p=0,017).

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

#### Ankilozantni spondilitis kod odraslih bolesnika

Efikasnost i sigurnost infliksimaba ocjenjivale su se u dva multicentrična, dvostruko slijepa, placebom kontrolisana ispitivanja kod bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom (rezultat  $\geq 4$  prema Bath indeksu aktivnosti ankilozantnog spondilitisa [Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index - BASDAI] i bol u kičmi  $\geq 4$  na skali od 1-10).

U prvom ispitivanju (P01522), u kojem je dvostruko slijepa faza trajala 3 mjeseca, 70 je bolesnika primilo ili 5 mg/kg infliksimaba ili placebo u 0., 2. i 6. sedmici (35 bolesnika u svakoj grupi). Bolesnici koji su primali placebo počeli su u 12. sedmici umjesto placeba primati infliksimab u dozi od 5 mg/kg svakih 6 sedmica tokom ukupno 54 sedmice. Nakon prve godine ispitivanja, 53 bolesnika je nastavilo učestvovati u otvorenoj fazi ispitivanja do 102. sedmice.

U drugom kliničkom ispitivanju (ASSERT), 279 bolesnika je randomizirano u grupu koja je primala placebo (grupa 1, n=78) ili u grupu koja je primala infliksimab u dozi od 5 mg/kg (grupa 2, n=201) u 0., 2. i 6. sedmici, a zatim svakih 6 sedmica do ukupno 24 sedmice. Nakon toga su svi ispitanici nastavili primati infliksimab svakih 6 sedmica do ukupno 96 sedmica. Grupa 1 primila je 5 mg/kg infliksimaba. U grupi 2, nakon infuzije u 36. sedmici, bolesnici koji su imali BASDAI  $\geq 3$  na dva uzastopna pregleda primali su 7,5 mg/kg infliksimaba svakih 6 sedmica u trajanju od 96 sedmica.

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

U ispitivanju P01522 poboljšanje znakova i simptoma bolesti primjećeno je već u 2. sedmici. U 12. sedmici, u grupi koja je primala placebo bilo je 3 od 35 (9%) ispitanika s kliničkim odgovorom BASDAI 50, dok ih je u grupi koja je primala 5 mg/kg infliksimaba bilo 20 od 35 (57%) (p<0,01). Pedeset i troje ispitanika nastavilo je primati 5 mg/kg infliksimaba svakih 6 sedmica. U 102. sedmici, 49 ispitanika i dalje je primalo infliksimab, a među njima je 30 (61%) imalo klinički odgovor BASDAI 50.

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

#### Psorijatični artritis kod odraslih bolesnika

Efikasnost i sigurnost infliksimaba su ispitane u dva multicentrična, dvostruko slijepa, placebom kontrolisana ispitivanja kod bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritisom.

U prvom kliničkom ispitivanju (IMPACT) ispitivani su efikasnost i sigurnost infliksimaba kod 104 bolesnika s aktivnim poliarтикуlarnim psorijatičnim artritisom. Tokom 16 sedmica dvostruko slijepa faze ispitivanja, bolesnici su primili ili 5 mg/kg infliksimaba ili placebo u 0., 2., 6. i 14. sedmici (52 bolesnika u svakoj grupi). Od 16. sedmice nadalje, bolesnici koji su primali placebo počeli su dobivati infliksimab, tako da su do kraja 46. sedmice svi bolesnici dobivali 5 mg/kg infliksimaba svakih 8 sedmica. Nakon prve godine ispitivanja, 78 bolesnika je nastavilo s otvorenim ispitivanjem do 98. sedmica.

U drugom ispitivanju (IMPACT 2), efikasnost i sigurnost primjene infliksimaba ispitivani su na 200

bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritisom ( $\geq 5$  otečenih zglobova i  $\geq 5$  bolnih zglobova). Četrdeset i šest posto bolesnika je nastavilo primati stabilne doze metotreksata ( $\leq 25$  mg sedmično). Tokom dvostruko slijepo faze ispitivanja u trajanju od 24 sedmice, bolesnici su primili ili 5 mg/kg infliksimaba ili placebo u 0., 2., 6., 14. i 22. sedmici (100 bolesnika u svakoj grupi). U 16. sedmici, kod 47 bolesnika koji su primali placebo i u odnosu na početno stanje imali  $<10\%$  poboljšanja s obzirom na broj otečenih i bolnih zglobova se počeo uvoditi infliksimab (rani bijeg). U 24. sedmici, kod svih bolesnika liječenih placebom počelo se uvoditi liječenje infliksimabom. Svi bolesnici su nastavili primati lijek do 46. sedmice.

Ključni rezultati ispitivanja efikasnosti u IMPACT i IMPACT 2 kliničkom ispitivanju prikazani su u Tabeli 9.

**Tabela 9**  
**Efekti na ACR i PASI u ispitivanjima IMPACT i IMPACT 2**

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (16. sedmica)	Infliksimab (16. sedmica)	Infliksimab (98. sedmica)	Placebo (24. sedmica)	Infliksimab (24. sedmica)	Infliksimab (54. sedmica)
Randomizirani bolesnici	52	52	N/A <sup>a</sup>	100	100	100
ACR odgovor (% bolesnika)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR 20 odgovor*	5(10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
ACR 50 odgovor*	0(0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41(41%)	33 (33%)
ACR 70 odgovor	0(0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
* PASI odgovor (% bolesnika) <sup>b</sup>						
N				87	83	82
PASI 75 odgovor **				1 (1%)	50 (60%)	40 (48.8%)

\* ITT-analiza, analiza namjere liječenja u kojoj su ispitanici za koje su nedostajali podaci bili uključeni kao ispitanici kod kojih nije nastupio terapijski odgovor.

<sup>a</sup> Podaci za 98. sedmicu ispitivanja IMPACT uključuju i bolesnike koji su promijenili liječenje placebom i one koji su primali infliksimab, a ušli su u fazu otvorenog ispitivanja.

<sup>b</sup> Na osnovu bolesnika s početnim PASI  $\geq 2,5$  u IMPACT-u i bolesnika s početnim  $\geq 3\%$  BSA zahvaćenošću kože psorijazom u IMPACT-u 2.

\*\* PASI 75 odgovor u IMPACT-u nije uključen zbog malog N;  $p < 0,001$  za infliksimab u poređenju sa placebom u 24. sedmici ispitivanja IMPACT 2.

U ispitivanjima IMPACT i IMPACT 2, klinički odgovor je primijećen već u 2. sedmici i održao se do 98. sedmice u ispitivanju IMPACT, odnosno do 54. sedmice u ispitivanju IMPACT 2. Efikasnost je potvrđena sa ili bez istovremene primjene metotreksata. Smanjene vrijednosti parametara periferne aktivnosti karakterističnih za psorijatični artritis (kao što je broj otečenih zglobova, broj bolnih/osjetljivih zglobova, daktilitis i prisutnost entezopatije) primijećeno je kod bolesnika liječenih infliksimabom.

U ispitivanju IMPACT 2 praćene su radiografske promjene zglobova. Radiološke snimke šaka i stopala napravile su se na početku ispitivanja te u 24. i 54. sedmici. Sudeći po izmjerenoj promjeni u ukupnom modificiranom vdH-S skoru u odnosu na početno stanje (prosječni  $\pm$  SD skor bio je  $0,82 \pm 2,62$  u grupi koja je primala placebo, dok je u grupi koja je primala infliksimab iznosio  $-0,70 \pm 2,53$ ;  $p < 0,001$ ), liječenje infliksimabom u odnosu na placebo je smanjilo stopu napredovanja oštećenja perifernih zglobova, što je bio primarni završni ishod u 24. sedmici. U grupi koja je primala infliksimab, prosječna promjena u ukupnom modificiranom vdH-S skoru ostala je ispod 0 u 54. sedmici.

Kod bolesnika liječenih infliksimabom bilo je vidljivo značajno poboljšanje u fizičkoj funkciji koja se procjenjivala prema HAQ. Značajno poboljšanje kvaliteta života povezano sa zdravljem pokazalo se i u mjerenju ukupnog zbira fizičkih i mentalnih parametara prema upitniku SF-36 u ispitivanju IMPACT 2.

### Psorijaza kod odraslih bolesnika

Efikasnost infliksimaba se ocjenjivala u dva multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa ispitivanja: SPIRIT i EXPRESS. Bolesnici su u oba ispitivanja imali plak psorijazu (zahvaćenost površine tijela, *Body Surface Area* (BSA)  $\geq 10\%$  i indeks proširenosti i težine psorijaze, *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI)  $\geq 12$ ). Primarni ishod u oba ispitivanja je bio postotak bolesnika kod kojih se postiglo poboljšanje vrijednosti PASI  $\geq 75\%$  u 10. sedmici u odnosu na početno stanje.

U ispitivanju SPIRIT se ocjenjivala efikasnost uvodne terapije infliksimabom kod 249 bolesnika sa plak psorijazom koji su prethodno bili liječeni s PUVA ili sistemskom terapijom. Bolesnici su primili 3 ili 5 mg/kg infliksimaba ili placebo u infuziji u 0., 2. i 6. sedmici. Bolesnici koji su prema opštoj procjeni ljekara (*Physician Global Assessment*, PGA) imali  $\geq 3$  boda, zadovoljili su kriterije da prime dodatnu količinu iste infuzije u 26. sedmici.

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

U ispitivanju EXPRESS ocjenjivala se efikasnost uvodne terapije i terapije održavanja infliksimabom kod 378 bolesnika s plak psorijazom. Bolesnici su primili 5 mg/kg infliksimaba ili placebo u infuziji u 0., 2., i 6. sedmici, nakon čega je slijedila terapija održavanja svakih 8 sedmica koja je trajala do 22. sedmice u placebo grupi odnosno do 46. sedmice u grupi koja je primala infliksimab. U 24. sedmici, grupa koja je primila placebo dobila je infliksimab kao uvodnu terapiju (5 mg/kg), nakon čega je slijedila terapija održavanja infliksimabom (5 mg/kg). Psorijaza noktiju procijenila se pomoću indeksa težine psorijaze noktiju (Nail Psoriasis Severity Index, NAPS-I). Od bolesnika uključenih u ispitivanje, 71,4% njih je prethodno bilo liječeno PUVA terapijom, metotreksatom, ciklosporinom ili acitretinom, s tim da bolest nije kod svih bila rezistentna na takvo liječenje. Glavni rezultati prikazani su u Tabeli 10. Kod ispitivanja liječenih infliksimabom, značajan odgovor PASI 50 bio je očit pri prvoj posjeti ljekaru (2. sedmica), a odgovor PASI 75 pri drugoj posjeti (6. sedmica). Efikasnost u podgrupi bolesnika koji su prethodno bili liječeni sistemskom terapijom bila je slična onoj u čitavom uzorku ispitivanja.

Tabela 10

Kratki prikaz PASI odgovora, PGA odgovora i postotak bolesnika bez psorijatičnih promjena na noktima u 10., 24. i 50. sedmici ispitivanja EXPRESS

	Placebo → Infliksimab 5 mg/kg (24. sedmica)	Infliksimab 5 mg/kg
<b>10. sedmica</b>		
N	77	301
$\geq 90\%$ poboljšanje	1 (1,3%)	172 (57,1%) <sup>a</sup>
$\geq 75\%$ poboljšanje	2 (2,6%)	242 (80,4%) <sup>a</sup>
$\geq 50\%$ poboljšanje	6 (7,8%)	274 (91,0%)
PGA čist (0) ili minimalan (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%) <sup>ab</sup>
PGA čist (0), minimalan (1) ili blag (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%) <sup>ab</sup>
<b>24. sedmica</b>		
N	77	276
$\geq 90\%$ poboljšanje	1 (1,3%)	161 (58,3%) <sup>a</sup>
$\geq 75\%$ poboljšanje	3 (3,9%)	227 (82,2%) <sup>a</sup>
$\geq 50\%$ poboljšanje	5 (6,5%)	248 (89,9%)
PGA čist (0) ili minimalan (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%) <sup>a</sup>
PGA čist (0), minimalan (1) ili blag (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%) <sup>a</sup>
<b>50. sedmica</b>		
N	68	281
$\geq 90\%$ poboljšanje	34 (50,0%)	127 (45,2%)
$\geq 75\%$ poboljšanje	52 (76,5%)	170 (60,5%)
$\geq 50\%$ poboljšanje	61 (89,7%)	193 (68,7%)
PGA čist (0) ili minimalan (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA čist (0), minimalan (1) ili blag (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
<b>Svi nokti bez psorijatičnih promjena<sup>c</sup></b>		
10. sedmica	1/65 (1,5%)	16/235 (6,8%)

24. sedmica	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%) <sup>a</sup>
50. sedmica	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

a:  $p < 0,001$ , za svaku grupu liječenu infliksimabom u odnosu na kontrolnu grupu.

b:  $n = 292$ .

c: Analiza je zasnovana na bolesnicima s psorijazom noktiju na početku ispitivanja (81,8% bolesnika). Prosječni početni NAPS1 rezultati iznosili su 4,6 u infliksimab grupi i 4,3 u placebo grupi.

Značajno poboljšanje u odnosu na početno stanje pokazalo se i u DLQI ( $p < 0,001$ ) i u rezultatima na fizičkoj i mentalnoj komponenti upitnika SF-36 ( $p < 0,001$  za poređenje svake komponente).

### **Pedijatrijska populacija**

#### **Crohnova bolest kod djece (od 6 do 17 godina)**

U ispitivanju REACH, 112 djece (raspon dobi: 6-17 godina; srednja dob: 13 godina) s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti (srednji pedijatrijski CDAI bio je 40) i neadekvatnim odgovorom na konvencionalnu terapiju primilo je 5 mg/kg infliksimaba u 0., 2. i 6. sedmici. Svi su bolesnici morali primati uobičajenu dozu 6-MP, AZA ili MTX (35% je na početku ispitivanja također primalo kortikosteroide). Bolesnici koji su po mišljenju ispitivača pokazali klinički odgovor u 10. sedmici ispitivanja bili su randomizirani u dvije grupe. Jedna grupa je kao terapiju održavanja primala 5 mg/kg infliksimaba svakih 8 sedmica, a druga svakih 12 sedmica. Ako je tokom terapije održavanja došlo do gubitka odgovora na terapiju, dopustilo se povećanje doze (na 10 mg/kg) i/ili skraćanje intervala između dvije doze (na 8 sedmica). U trideset i dvoje (32) bolesne djece promijenila se doza ili interval između doza (9 djece u grupi koja je primala terapiju održavanja svakih 8 sedmica i 23 djece u grupi koja je primala terapiju održavanja svakih 12 sedmica). Nakon toga se klinički odgovor vratio kod 24 djeteta od tih 32 (75,0%).

Udio ispitanika s kliničkim odgovorom u 10. sedmici iznosio je 88,4% (99 od 112). Udio ispitanika koji je postigao kliničku remisiju u 10. sedmici iznosio je 58,9% (66 od 112).

U 30. sedmici je udio ispitanika u kliničkoj remisiji bio veći u grupi koja je terapiju održavanja primala svakih 8 sedmica (59,6%, 31 od 52) nego u grupi koja je terapiju održavanja primala svakih 12 sedmica (35,3%, 18 od 51;  $p = 0,013$ ). U 54. sedmici je udio ispitanika u kliničkoj remisiji u grupi koja je terapiju održavanja primala svakih 8 sedmica bio 55,8% (29 od 52), dok je u grupi koja je terapiju održavanja primala svakih 12 sedmica taj udio iznosio 23,5% (12 od 51) ( $p < 0,001$ ).

Podaci o fistulama izvedeni su iz PCDAI rezultata. Među 22 ispitanika iz obje grupe (8 sedmica i 12 sedmica) koji su na početku ispitivanja imali fistule, potpuno zatvaranje fistula nastupilo je kod njih 63,6% (14 od 22) u 10. sedmici, u 59,1% (13 od 22) u 30. sedmici, a kod 68,2% (15 od 22) bolesnika u 54. sedmici.

Dodatno je primijećeno statistički i klinički značajno poboljšanje u kvalitetu života i tjelesnoj visini, kao i značajno smanjenje upotrebe kortikosteroida u odnosu na početak liječenja.

#### **Ulcerozni kolitis kod pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 6 do 17 godina)**

Sigurnost primjene i efikasnost infliksimaba su ispitivani u multicentričnom, randomiziranom, otvorenom kliničkom paralelnom ispitivanju grupe (C0168T72) od 60 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina (srednje starosti 14,5 godina) sa umjerenim do teškim oblikom aktivnog ulceroznog kolitisa (Mayo bodovi 6 do 12; endoskopski podbodovi  $\geq 2$ ) koji su imali neadekvatan odgovor na konvencionalno liječenje. Na početku liječenja, 53% bolesnika je primalo terapiju imunomodulatorom (6-MP, AZA i/ili MTX), a 62% bolesnika je primalo terapiju kortikosteroidima. Prestanak primjene imunomodulatora i postepeno smanjenje kortikosteroida dopušteno je nakon 0 sedmice.

Svi bolesnici su primili uvodni režim u dozi od 5 mg/kg infliksimaba u 0., 2. i 6. sedmici. Bolesnici koji nisu reagovali na infliksimab u 8. sedmici ( $n = 15$ ) nisu više primali lijek i vraćeni su na praćenje sigurnosti primjene. U 8. sedmici je 45 bolesnika randomizirano i primili su dozu od 5 mg/kg infliksimaba svake 8. ili svake 12. sedmice kao terapiju održavanja.

Udio bolesnika sa kliničkim odgovorom u 8. sedmici je bio 73,3% (44/60). Klinički odgovor u 8. sedmici je bio sličan odgovoru sa ili bez istovremene primjene imunomodulatora na početku liječenja. Klinička remisija u 8. sedmici je bila 33,3% (17/51) prema bodovima Pedijatrijskog indeksa aktivnosti ulceroznog kolitisa (*eng.* Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index, PUCAI) score.

U 54. sedmici udio bolesnika u kliničkoj remisiji mjereno bodovima PUCAI je bio 38%

(8/21) u grupi sa terapijom održavanja svake 8. sedmice i 18% (4/22) u grupi sa terapijom održavanja svake 12. sedmice. Za bolesnike koji su primali kortikosteroide na početku liječenja, udio bolesnika u

remisiji i onih koji nisu primali kortikosteroide u 54. sedmici je bio 38,5% (5/13) u grupi sa terapijom održavanja svake 8. sedmice i 0% (0/13) u grupi sa terapijom održavanja svake 12. sedmice.

Ovo ispitivanje je obuhvatilo više bolesnika iz grupe starosne dobi između 12 i 17 godina, nego iz grupe starosne dobi između 6 i 11 godina (45/60 nasuprot 15/60). Dok je broj bolesnika u svakoj podgrupi suviše mali za donošenje bilo kakvih konačnih zaključaka o uticaju starosne dobi, veći je broj bolesnika u mlađoj starosnoj grupi kod kojih je doza povećana ili je liječenje prekinuto zbog neadekvatne efikasnosti.

#### Ostale pedijatrijske indikacije

Evropska agencija za lijekove (EMA) je odstupila od obaveze prezentiranja rezultata ispitivanja lijeka Remicade kod svih podgrupa pedijatrijske populacije sa reumatoidnim artritismom, juvenilnim idiopatskim artritismom, psorijatičnim artritismom, ankilozantnim spondilitisom, psorijazom i Crohnovom bolešću (za informacije o primjeni u pedijatriji, vidi dio 4.2).

## **5.2 Farmakokinetičke karakteristike**

Jednokratne intravenske infuzije od 1, 3, 5, 10 ili 20 mg/kg infliksimaba proizvele su povećanja maksimalne serumske koncentracije ( $C_{max}$ ) i područja ispod krive koncentracija/vrijeme (*Area Under the Curve*, AUC) proporcionalno dozi. Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (srednja vrijednost  $V_d$  od 3,0 do 4,1 litre) nije zavisio o veličini primijenjene doze i pokazao je da se infliksimab pretežno distribuira unutar vaskularnog dijela.

Nije primijećena zavisnost farmakokinetike od vremena. Putevi eliminacije infliksimaba nisu opisani. Nepromijenjeni infliksimab nije pronađen u mokraći. Nisu primijećene veće razlike u klirensu ili volumenu distribucije s obzirom na dob i tjelesnu težinu bolesnika s reumatoidnim artritismom. Farmakokinetika infliksimaba kod starijih bolesnika se nije ispitivala. Ispitivanja nisu provedena niti kod bolesnika sa bolestima jetre ili bubrega.

Pri jednokratnim dozama od 3, 5 ili 10 mg/kg, srednja vrijednost  $C_{max}$  bila je 77, 118 i 277 mikrograma/ml za odgovarajuću dozu. Srednja vrijednost konačnog poluvremena pri ovim dozama kretala se u rasponu od 8 do 9,5 dana. Kod većine bolesnika, infliksimab se mogao pronaći u serumu još najmanje 8 sedmica nakon jednokratne primjene preporučene doze od 5 mg/kg kod bolesnika s Crohnovom bolešću i doze održavanja od 3 mg/kg svakih 8 sedmica kod bolesnika s reumatoidnim artritismom.

Ponovljena primjena infliksimaba (5 mg/kg u 0., 2. i 6. sedmici kod Crohnove bolesti sa fistulama, 3 ili 10 mg/kg svakih 4 ili 8 sedmica kod bolesnika s reumatoidnim artritismom) dovela je do blage akumulacije infliksimaba u serumu nakon druge doze. Nije primijećena dalja klinički relevantna akumulacija lijeka. Kod većine bolesnika sa Crohnovom bolešću sa fistulama, infliksimab je bio pronađen u serumu tokom 12 sedmica (raspon od 4-28 sedmica) nakon primjene režima.

#### *Pedijatrijska populacija*

Farmakokinetička analiza populacije zasnovana na podacima dobivenim od bolesnika sa ulceroznim kolitisom (N=60), Crohnovom bolešću (N=112), juvenilnim reumatoidnim artritismom (N=117) i Kawasaki bolešću (N=16), čiji se ukupni raspon dobi kreće od 2 mjeseca do 17 godina, indicira da je izloženost infliksimabu nelinearno zavisila od tjelesne mase. Nakon primjene doze od 5 mg/kg lijeka Remicade svake 8. sedmice, predviđena prosječna isloženost infliksimabu u stanju dinamičke ravnoteže (*steady-state*) (područje ispod krive koncentracija/vrijeme u stanju dinamičke ravnoteže, AUCss) kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina je bila približno 20% niža od predviđene prosječne isloženosti lijeku u stanju dinamičke ravnoteže kod odraslih. Predviđeno je da prosječna AUCss kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do 6 godina bude približno 40% niža nego kod odraslih, iako je broj bolesnika koji podržavaju ovu procjenu ograničen.

## **5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti primjene**

Infliksimab ne reaguje unakrsno sa  $TNF_{\alpha}$  od drugih vrsta osim sa humanim i čimpanzinim, zbog čega su konvencionalni pretklinički podaci o sigurnosti lijeka ograničeni. U istraživanju toksičnog efekta na razvoj ploda kod miševa pomoću analognog antitijela, koje selektivno inhibira funkcionalnu aktivnost mišjeg  $TNF_{\alpha}$ , nije bilo znakova maternje toksičnosti, embriotoksičnosti ili teratogenosti. U istraživanju uticaja na fertilitet i opštu reproduktivnu sposobnost, broj trudnih ženki miševa smanjio se nakon primjene istog analognog antitijela. Nije poznato da li je ovaj efekat bio posljedica djelovanja na

mužjake i/ili ženke. U šestomjesečnom istraživanju toksičnosti višekratnih doza na miševima pomoću istog analognog antitijela na mišji TNF $\alpha$ , vidljivi su kristalični depoziti na kapsuli leće kod nekih mužjaka miševa. Kod bolesnika nisu provedeni specifični oftalmološki pregledi kako bi se ispitaio značaj tog nalaza za ljude.

Nisu provedena dugotrajna istraživanja radi procjene kancerogenog potencijala infliksimaba. Istraživanja na miševima s deficijencijom TNF $\alpha$  nisu pokazala povećanu pojavu tumora nakon izloženosti poznatim tumorskim inicijatorima ili/i promotorima.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih supstanci**

Natrijev dihidrogenfosfat  
Natrijev hidrogenfosfat  
Polisorbat 80 (E433)  
Saharoza

### **6.2 Inkompatibilnosti**

S obzirom na to da nisu provedena ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok trajanja**

#### Prije rastvaranja:

3 godine na temperaturi 2°C-8°C.

Remicade se može čuvati na temperaturi do najviše 25°C tokom jednokratnog perioda od najviše 6 mjeseci, ali ne izvan originalnog roka trajanja. Novi rok trajanja se mora napisati na kutiji. Nakon što se izvadi iz frižidera, Remicade se ne smije vratiti u frižider radi čuvanja.

#### Nakon rastvaranja i razrijeđivanja:

Dokazana je hemijska i fizička stabilnost razrijeđenog rastvora do 28 dana na temperaturi od 2°C do 8°C i tokom dodatna 24 sata nakon vađenja iz frižidera na temperaturi od 25°C. Sa mikrobiološkog stajališta, rastvor za infuziju treba primijeniti odmah; za trajanje i uslove čuvanja rastvora prije primjene lijeka odgovoran je korisnik, a rastvor se ne bi trebao čuvati duže od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ukoliko rastvaranje/razrijeđivanje nije provedeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uvjetima.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u frižideru (od 2°C do 8°C).

Za uslove čuvanja na temperaturi do 25°C prije rastvaranja lijeka, vidi dio 6.3.

Za uslove čuvanja rastvorenog lijeka, vidi dio 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja (spremnika)**

Staklena bočica (staklo tip 1) s gumenim čepom i aluminijskim rubnikom zaštićenim plastičnom kapicom.

Remicade je dostupan u pakovanju od 1 bočice.

### **6.6 Uputstvo za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

1. Izračunajte potrebnu dozu i broj bočica lijeka Remicade. Jedna bočica lijeka Remicade sadrži 100 mg infliksimaba. Izračunajte potreban ukupni volumen pripremljenog rastvora lijeka Remicade.

2. U aseptičnim uslovima, rastvorite sadržaj svake bočice lijeka Remicade sa 10 ml vode za injekcije, koristeći špricu sa iglom promjera 21G (0,8 mm) ili užu. Uklonite metalni poklopac sa bočice i obrišite čep tupferom natopljenim 70%-tnim alkoholom. Ubodite iglu u bočicu kroz sredinu gumenog čepa i usmjerite mlaz vode za injekcije prema staklenom zidu bočice. Lagano promiješajte rastvor kružnim pokretima, kako bi se rastopio liofilizirani prašak. Izbjegavajte dugotrajno ili jako miješanje. NE TRESITE BOČICU. Nije neobično ako se rastvor zapjeni. Ostavite pripremljen rastvor da odstoji pet minuta. Provjerite da li je rastvor bezbojan do svjetložut i opalescentan. S obzirom na to da je infliksimab bjelančevina, u rastvoru se može stvoriti nešto sitnih providnih čestica. Ne koristite rastvor ako se u njemu pojave neprovidne ili neke druge strane čestice ili ako promijeni boju.
3. Razrijedite ukupnu količinu pripremljenog rastvora lijeka Remicade sa 0,9%-tnim rastvorom natrijevog hlorida za infuziju do ukupnog volumena od 250 ml. Nemojte razrijeđivati pripremljeni rastvor lijeka Remicade niti sa jednim drugim rastvorom. Razrijeđenje se postiže tako da se iz 250-mililitarske staklene boce ili kesice sa 0,9%-tnim rastvorom natrijevog hlorida za infuziju izvuče količina 0,9%-tnog rastvora natrijevog hlorida za infuziju koja je jednaka količini pripremljenog rastvora lijeka Remicade. Polako dodajte ukupni volumen pripremljenog rastvora lijeka Remicade u 250-mililitarsku infuzijsku bocu ili kesicu. Blago promiješajte. Za volumene veće od 250 ml upotrijebite ili jednu veću infuzijsku kesicu (npr. od 500 ml, 1000 ml) ili nekoliko infuzijskih kesica od 250 ml kako biste bili sigurni da koncentracija rastvora za infuziju neće biti veća od 4 mg/ml. Ukoliko se rastvor za infuziju nakon rastvaranja i razrijeđivanja čuva u frižideru, prije koraka 4. (infuzija) se mora pričekati 3 sata da se rastvor ugrije na sobnoj temperaturi do 25°C. Čuvanje duže od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C se odnosi samo na pripremu lijeka Remicade u infuzijskoj kesici.
4. Vrijeme davanja infuzijskog rastvora ne smije biti kraće od preporučenog (vidi dio 4.2). Upotrijebite isključivo pribor za infuziju sa "in-line", sterilnim, nepirogenim filterom male sposobnosti vezanja bjelančevina (veličina pora 1,2 mikrometra ili manje). S obzirom da rastvor za infuziju ne sadrži konzervanse, preporučuje se njegova primjena u roku od najviše 3 sata nakon rastvaranja i razrijeđivanja, najbolje što prije. Ako se ne primjeni odmah, za trajanje i uslove čuvanja rastvora prije primjene lijeka odgovoran je korisnik, a rastvor se ne bi trebao čuvati duže od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ukoliko rastvaranje i razrijeđivanje nije provedeno u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima (vidi dio 6.3). Neiskorišteni dio rastvora za infuziju ne smijete čuvati za kasniju primjenu.
5. Nisu provedena istraživanja fizikalno biohemijske kompatibilnosti istovremene primjene lijeka Remicade sa drugim lijekovima. Remicade se ne smije davati u istoj infuziji sa drugim lijekovima.
6. Prije davanja lijeka Remicade, vizuelno provjerite da li sadrži čestice i da li je promijenio boju. Nemojte ga upotrijebiti ako su vidljive neprozirne čestice, promjena boje ili strane čestice.
7. Svi neiskorišteni lijekovi i otpadni materijali se moraju odlagati u skladu sa lokalnim propisima.

## 6.7 Režim izdavanja

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa.

## 7. NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET, PROIZVOĐAČA I PROIZVOĐAČA GOTOVOG LIJEKA

### Nosilac dozvole

Glosarij CD d.o.o. Sarajevo,  
Rajlovačka 14 b,  
Sarajevo,  
Bosna i Hercegovina

### Proizvođač (administrativno sjedište)

Janssen-Cilag Kft.  
Nagyenyed 8-14,

1123 Budimpešta,  
Mađarska

**Proizvođač gotovog lijeka**  
Janssen Biologics B.V.  
Einsteinweg 101,  
2333 CB Leiden,  
Holandija

**8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Broj i datum obnove dozvole za stavljanje lijeka u promet:  
04-07.3-2-5472/23 od 22. marta 2024.

**9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA : 04.06.2025.**