

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Inflectra 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 100 mg infliksimaba*. Po rekonstituciji vsebuje en mililiter 10 mg infliksimaba.

* Infliksimab je himerno človeško–glodalsko monoklonsko protitelo IG1, pridobljeno iz celic glodalskega hibridoma s tehnologijo rekombinantne DNK.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)

Prašek je bele barve.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis

Zdravilo Inflectra je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zmanjšanje znakov in simptomov ter izboljšanje funkcije sklepov:

- pri odraslih bolnikih z aktivno boleznijo, kadar odziv na protirevmatična zdravila (DMARD-disease modifying antirheumatic drugs), ki vplivajo na imunsko odzivnost, vključno z metotreksatom, ni zadosten.
- pri odraslih bolnikih s hudo, aktivno in progresivno boleznijo, ki še niso bili zdravljeni z metotreksatom ali drugimi protirevmatičnimi zdravili DMARD.

V teh populacijah bolnikov so pokazali zmanjšanje hitrosti napredovanja okvare sklepov, ki so jo ugotavljali z rentgenskim slikanjem (glejte poglavje 5.1).

Crohnova bolezen pri odraslih bolnikih

Zdravilo Inflectra je indicirano za:

- zdravljenje zmerno do močno aktivne Crohnove bolezni pri odraslih bolnikih, ki se niso odzvali na celoten in ustrezen cikel zdravljenja s kortikosteroidom in/ali zdravilom za zaviranje imunske odzivnosti, ali pri tistih, ki ne prenašajo tovrstne terapije ali ki imajo medicinske kontraindikacije zanjo,
- zdravljenje aktivne Crohnove bolezni s fistulami pri odraslih bolnikih, ki se niso odzvali na celoten in ustrezen cikel konvencionalnega zdravljenja (vključno z antibiotiki, drenažo in imunosupresivno terapijo).

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Inflectra je indicirano za zdravljenje hude, aktivne Crohnove bolezni pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let, ki se niso odzvali na običajno terapijo, vključno s kortikosteroidi, imunomodulatorji in primarno prehransko terapijo, ter pri tistih, ki ne prenašajo teh običajnih načinov zdravljenja oziroma imajo kontraindikacije zanje. Infliksimab so preučevali le v kombinaciji z običajno imunosupresivno terapijo.

Ulcerozni kolitis

Zdravilo Inflectra je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih, ki so se nezadostno odzvali na običajno zdravljenje, na primer na kortikosteroide in 6-merkaptopurin (6-MP) ali azatioprin (AZA), ter pri tistih, ki ne prenašajo takšnega zdravljenja ali imajo medicinske kontraindikacije zanj.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Inflectra je indicirano za zdravljenje močno aktivnega ulceroznega kolitisa pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let, ki so se nezadostno odzvali na običajno zdravljenje, na primer na kortikosteroide in 6-MP ali AZA, ter pri tistih, ki ne prenašajo takšnega zdravljenja ali imajo medicinske kontraindikacije zanj.

Ankilozirajoči spondilitis

Zdravilo Inflectra je indicirano za zdravljenje hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih bolnikih, ki so se nezadostno odzvali na konvencionalno terapijo.

Psoriatični artritis

Zdravilo Inflectra je indicirano za zdravljenje aktivnega in napredujočega psoriatičnega artritisa pri odraslih bolnikih v primeru nezadostnega odziva na predhodno zdravljenje s protirevmatičnimi zdravili DMARD.

Zdravilo Inflectra uporabljajte:

- v kombinaciji z metotreksatom
- ali samostojno pri bolnikih, ki ne prenašajo metotreksata ali pri katerih je metotreksat kontraindiciran.

Raziskave so pokazale, da infliksimab izboljšuje funkcijo sklepov pri bolnikih s psoriatičnim artritisom in zmanjšuje hitrost napredovanja okvare perifernih sklepov, ocenjene na podlagi rentgenskih slik pri bolnikih s poliartrikalarnimi simetričnimi podtipi bolezni (glejte poglavje 5.1).

Psoriaza

Zdravilo Inflectra je indicirano za zdravljenje zmerne do hude psoriaze s plaki pri odraslih bolnikih, ki se niso odzvali na druge sistemske terapije, kot je ciklosporin, metotreksat ali psoralen in obsevanje z ultravijolično svetlobo A (PUVA) (glejte poglavje 5.1), imajo kontraindikacijo zanje ali jih ne prenašajo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Inflectra mora uvesti in nadzorovati kvalificiran zdravnik, ki je izkušen v diagnostiki in zdravljenju revmatoidnega artritisa, vnetnih bolezni črevesa, ankilozirajočega spondilitisa, psoriatičnega artritisa ali psoriaze. Zdravilo Inflectra je treba dajati intravensko. Infuzije zdravila Inflectra morajo bolniku dajati kvalificirani zdravstveni delavci, ki so usposobljeni za ugotavljanje morebitnih težav pri infundiranju zdravil. Bolniki, zdravljeni z zdravilom Inflectra, morajo prejeti navodilo za uporabo in opozorilno kartico za bolnika.

Med zdravljenjem z zdravilom Inflectra je treba optimizirati druge sočasne terapije, npr. s kortikosteroidi in zdravili za zaviranje imunske odzivnosti.

Odmerjanje

Odrasli bolniki (≥ 18 let)

Revmatoidni artritis

Odmerek je 3 mg/kg v intravenski infuziji. Temu naj sledita dodatni infuziji z odmerkom 3 mg/kg, 2 in 6 tednov po prvi infuziji, potem pa na vsakih 8 tednov.

Zdravilo Inflectra morate uporabljati sočasno z metotreksatom.

Podatki, ki so na voljo, kažejo, da klinični odziv običajno dosežemo v 12 tednih zdravljenja. Če se bolnik nezadostno odzove na zdravilo ali če pri njem odziv pozneje izgine, mu lahko tudi postopoma povečujete odmerek za približno 1,5 mg/kg na vsakih 8 tednov, do največ 7,5 mg/kg. Druga možnost pa je, da bolniku date 3 mg/kg že na vsake 4 tedne. Če dosežete zadosten odziv, naj bolnik nadaljuje z zdravljenjem z izbranim odmerkom in pogostnostjo odmerjanja. O nadaljevanju terapije pa temeljito premislite pri bolnikih, ki v prvih 12 tednih zdravljenja ali po prilagoditvi odmerka ne kažejo nobenih znakov, da jim zdravljenje koristi.

Zmerno do močno aktivna Crohnova bolezen

Odmerek je 5 mg/kg v obliki intravenske infuzije, čemur naj sledi dodatna infuzija v odmerku 5 mg/kg 2 tedna po prvi infuziji. Če se bolnik ne odzove na zdravljenje po 2 odmerkih zdravila, ga ne smete več zdraviti z infliksimabom. Podatki, ki so na voljo, ne govorijo v prid nadaljevanju zdravljenja z infliksimabom pri bolnikih, ki se niso odzvali na zdravilo v roku 6 tednov po prvi infuziji.

Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravilo, so druge možnosti nadaljnjega zdravljenja naslednje:

- Vzdrževalno zdravljenje: Dodatna infuzija v odmerku 5 mg/kg 6 tednov po prvem odmerku, čemur naj sledijo infuzije na vsakih 8 tednov, ali
- Ponovna uporaba zdravila: Infuzija v odmerku 5 mg/kg, če se ponovijo znaki in simptomi bolezni (glejte "Ponovna uporaba zdravila" spodaj in poglavje 4.4).

Čeprav so primerjalni podatki pomanjkljivi, so omejeni podatki, ki so na voljo o bolnikih, ki so se najprej odzvali na odmerek 5 mg/kg, potem pa so se prenehali odzivati na zdravljenje, pokazali, da se lahko nekateri bolniki ponovno odzovejo na zdravljenje, če jim povečamo odmerek (glejte poglavje 5.1), medtem ko je treba dobro premisliti, ali je smiselno nadaljevanje zdravljenja pri tistih bolnikih, ki niti po prilagoditvi odmerka niso pokazali nobenih znakov, da jim tovrstno zdravljenje koristi.

Aktivna Crohnova bolezen s fistulami

Odmerek je 5 mg/kg v obliki intravenske infuzije, čemur naj sledita dodatni infuziji v odmerku 5 mg/kg 2 in 6 tednov po prvi infuziji. Če se bolnik ne odzove na zdravilo po 3 odmerkih, ga ne smete več zdraviti z infliksimabom.

Pri bolnikih, ki se odzovejo na zdravilo, so možnosti nadaljnjega zdravljenja naslednje:

- Vzdrževanje: Dodatne infuzije v odmerku 5 mg/kg na vsakih 8 tednov, ali
- Ponovna uporaba zdravila: Infuzija v odmerku 5 mg/kg, če se ponovijo znaki in simptomi bolezni, čemur naj sledijo infuzije v odmerku 5 mg/kg na vsakih 8 tednov (glejte "Ponovna uporaba zdravila" spodaj in poglavje 4.4).

Čeprav so primerjalni podatki pomanjkljivi, so omejeni podatki o bolnikih, ki so se najprej odzvali na odmerek 5 mg/kg, potem pa so se prenehali odzivati na zdravljenje, pokazali, da se lahko nekateri bolniki ponovno odzovejo na zdravljenje, če jim povečamo odmerek (glejte poglavje 5.1), medtem ko je treba dobro premisliti, ali je smiselno nadaljevanje zdravljenja pri tistih bolnikih, ki niti po prilagoditvi odmerka niso pokazali nobenih znakov, da jim tovrstno zdravljenje koristi.

Pri Crohnovi bolezni je malo izkušenj s ponovnim dajanjem zdravila po ponovitvi znakov in simptomov bolezni, primerjalnih podatkov o razmerju med koristmi in tveganji drugih možnosti nadaljnjega zdravljenja pa ni.

Ulcerozni kolitis

Odmerek je 5 mg/kg v obliki intravenske infuzije, čemur naj sledita dodatni infuziji v odmerku 5 mg/kg 2 in 6 tednov po prvi infuziji, potem pa zdravilo infundirajte bolniku na vsakih 8 tednov.

Razpoložljivi podatki kažejo, da klinični odziv običajno dosežemo v 14 tednih zdravljenja, to je s tremi odmerki. Pri bolnikih, ki v tem času ne pokažejo nobenih znakov koristi zdravljenja, skrbno premislite, ali je pri njih sploh primerno nadaljevati s terapijo.

Ankilozirajoči spondilitis

Odmerek je 5 mg/kg v obliki intravenske infuzije, čemur naj sledita dodatni infuziji v odmerku 5 mg/kg 2 in 6 tednov po prvi infuziji, potem pa na vsakih 6 do 8 tednov. Če se bolnik ne odzove na zdravilo do 6. tedna (tj. po 2 odmerkih), ga ne smete več zdraviti z infliksimabom.

Psoriatični artritis

Odmerek je v obliki 5 mg/kg v intravenske infuzije, čemur naj sledita dodatni infuziji v odmerku 5 mg/kg 2 in 6 tednov po prvi infuziji, potem pa na vsakih 8 tednov.

Psoriza

Odmerek je 5 mg/kg v obliki intravenske infuzije, čemur naj sledita dodatni infuziji v odmerku 5 mg/kg 2 in 6 tednov po prvi infuziji, potem pa na vsakih 8 tednov. Če bolnik ne pokaže nobenega odziva po 14 tednih (tj. po 4 odmerkih), ga ne smete več zdraviti z infliksimabom.

Ponovna uporaba zdravila pri Crohnovi bolezni in revmatoidnem artritisu

Če se znaki in simptomi bolezni ponovijo, lahko infliksimab ponovno uporabite v roku 16 tednov po zadnji infuziji. V kliničnih študijah so bile pozne preobčutljivostne reakcije občasne in so se pojavile po premoru brez prejemanja infliksimaba manj kot 1 leto (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Varnost in učinkovitost ponovne uporabe po premoru brez infliksimaba, daljšem od 16 tednov, nista bili dokazani. To velja tako za bolnike s Crohnovo boleznijo kot za tiste z revmatoidnim artritisom.

Ponovna uporaba zdravila pri ulceroznem kolitisu

Varnost in učinkovitost ponovne uporabe, razen na vsakih 8 tednov, nista bili dokazani (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Ponovna uporaba zdravila pri ankilozirajočem spondilitisu

Varnosti in učinkovitosti ponovne uporabe zdravila, razen na vsakih 6 do 8 tednov, nista bili dokazani (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Ponovna uporaba zdravila pri psoriatičnem artritisu

Varnost in učinkovitost ponovne uporabe, razen na vsakih 8 tednov, nista bili dokazani (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Ponovna uporaba zdravila pri psorizi

Omejene izkušnje s ponovnim zdravljenjem z enim samim odmerkom infliksimaba pri psorizi po časovnem presledku 20 tednov kažejo zmanjšano učinkovitost in večjo incidenco blagih do zmernih z infuzijo povezanih reakcij v primerjavi s prvotnim uvodnim režimom zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Omejene izkušnje s ponovnim zdravljenjem bolnikov zaradi novega izbruha bolezni, tj. izkušnje s ponovno uporabo uvodne sheme, so pokazale večjo incidenco z infuzijo povezanih reakcij, vključno z resnimi z infuzijo povezanimi reakcijami, v primerjavi z 8-tedenskim vzdrževalnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.8).

Ponovna uporaba zdravila za vse indikacije

V primeru prekinitve vzdrževalnega zdravljenja in potrebe po ponovni uvedbi zdravljenja ni priporočljiva ponovna uporaba uvodne sheme (glejte poglavje 4.8). V tem primeru bolniku najprej ponovno uvedite infliksimab v enkratnem odmerku, pozneje pa mu spet predpišite vzdrževalni odmerek zdravila v skladu s priporočili, ki so podana zgoraj.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Specifične študije infliksimaba pri starejših bolnikih niso bile izvedene. V kliničnih študijah niso opazili nikakršnih večjih, s starostjo povezanih razlik v očistku ali porazdelitvenem volumnu. Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Za več informacij o varnosti infliksimaba pri starejših glejte poglavji 4.4 in 4.8.

Okvara ledvic in/ali jeter

Preskušanja z infliksimabom pri tej skupini bolnikov niso bila izvedena, zato ni mogoče podati priporočil za odmerjanje (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Crohnova bolezen (pri bolnikih, starih od 6 do 17 let)

Odmerek je 5 mg/kg v obliki intravenske infuzije, čemur naj sledita dve infuziji v odmerku 5 mg/kg 2 in 6 tednov po prvi infuziji, potem pa na vsakih 8 tednov. Dosedanji podatki ne govorijo v prid nadaljevanju zdravljenja z infliksimabom pri tistih otrocih in mladostnikih, ki se na zdravljenje ne odzovejo v prvih 10 tednih (glejte poglavje 5.1).

Pri nekaterih bolnikih je za ohranjanje koristnih kliničnih učinkov zdravljenja lahko potreben krajši razmik med odmerki, pri drugih pa lahko zadoščajo infuzije v daljših časovnih razmikih. Pri bolnikih, pri katerih je bil razmik med odmerki skrajšan na manj kot 8 tednov, lahko obstaja večje tveganje za pojav neželenih učinkov. Nadaljevanje zdravljenja s skrajšanim razmikom je treba skrbno pretehtati pri tistih bolnikih, ki ne kažejo znakov dodatne klinične koristi po spremembi odmernega intervala.

Varnosti in učinkovitosti infliksimaba pri otrocih s Crohnovo boleznijo, mlajših od 6 let, niso preučevali. Trenutno razpoložljivi farmakokinetični podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar ni mogoče podati priporočil za odmerjanje za otroke, mlajše od 6 let.

Ulcerozni kolitis (od 6 do 17 let)

Odmerek je 5 mg/kg v obliki intravenske infuzije, čemur naj sledita dodatni infuziji v odmerku 5 mg/kg 2 in 6 tednov po prvi infuziji, potem pa na vsakih 8 tednov. Razpoložljivi podatki ne govorijo v prid nadaljevanju zdravljenja z infliksimabom pri tistih pediatričnih bolnikih, ki se na zdravljenje ne odzovejo v prvih 8 tednih (glejte poglavje 5.1).

Varnost in učinkovitost infliksimaba pri otrocih z ulceroznim kolitisom, mlajših od 6 let, niso preučevali. Trenutno razpoložljivi farmakokinetični podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar ni mogoče podati priporočil za odmerjanje za otroke, mlajše od 6 let.

Psoriaza

Varnost in učinkovitost infliksimaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, za indikacijo psoriaza nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar ni mogoče podati priporočil za odmerjanje.

Juvenilni idiopatski artritis, psoriatični artritis in ankilozirajoči spondilitis

Varnost in učinkovitost infliksimaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, za indikacije juvenilni idiopatski artritis, psoriatični artritis in ankilozirajoči spondilitis nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar ni mogoče podati priporočil za odmerjanje.

Juvenilni revmatoidni artritis

Varnost in učinkovitost infliksimaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, za indikacijo juvenilni revmatoidni artritis nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki, so opisani v poglavjih 4.8 in 5.2, vendar ni mogoče podati priporočil za odmerjanje.

Način uporabe

Infliksimumab je treba dajati intravensko v trajanju 2 uri. Vse bolnike, ki prejmejo infliksimumab, je treba opazovati najmanj 1 do 2 uri po infuziji zaradi akutnih z infuzijo povezanih reakcij. Na voljo morajo biti sredstva za nujno pomoč, npr. adrenalin, antihistaminiki, kortikosteroidi in oprema za umetno ventilacijo. Za zmanjšanje tveganja za pojav z infuzijo povezanih reakcij lahko bolnikom že prej date npr. antihistaminik, hidrokortizon in/ali paracetamol in upočasnite hitrost infundiranja, še posebej, če so se z infuzijo povezane reakcije pojavile že kdaj prej (glejte poglavje 4.4).

Skrajšane infuzije pri indikacijah za odrasle bolnike

Pri skrbno izbranih odraslih bolnikih, ki so dobro prenesli vsaj 3 začetne 2-urne infuzije infliksimumaba (uvajalna faza zdravljenja) in so trenutno na vzdrževalnem zdravljenju, lahko razmislite o skrajšanju naslednjih infuzij, vendar ne na manj kot 1 uro. Če pri skrajšani infuziji nastopi z njo povezana reakcija in je treba zdravljenje nadaljevati, lahko pri naslednjih infuzijah razmislite o uporabi manjše hitrosti infundiranja. Uporabe skrajšanih infuzij v odmerkih > 6 mg/kg niso proučevali (glejte poglavje 4.8).

Za navodila glede priprave zdravila in njegove uporabe glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, druge glodalske beljakovine ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki s tuberkulozo ali z drugimi hudimi okužbami, kot so sepsa, abscesi in oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z zmernim do hudim srčnim popuščanjem (razred III/IV po NYHA) (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil morata biti jasno dokumentirana ime in številka serije zdravila.

Z infuzijo povezane reakcije in preobčutljivost

Zdravljenje z infliksimumabom je bilo povezano z akutnimi infuzijskimi reakcijami, vključno z anafilaktičnim šokom in poznimi preobčutljivostnimi reakcijami (glejte poglavje 4.8).

Akutna z infuzijo povezana reakcija, vključno z anafilaktično reakcijo, lahko nastopi med infuzijo (tj. v nekaj sekundah) ali v roku nekaj ur po infuziji. Če se pojavi akutna z infuzijo povezana reakcija, morate infuzijo takoj prekiniti. Na voljo morajo biti sredstva za nujno pomoč, npr. adrenalin, antihistaminiki, kortikosteroidi in oprema za umetno ventilacijo. Za preprečevanje blagih in prehodnih učinkov lahko bolnikom pred zdravljenjem date premedikacijo, npr. antihistaminik, hidrokortizon in/ali paracetamol.

Pojavijo se lahko protitelesa proti infliksimumabu, ki so bila povezana s povečano pogostnostjo z infuzijo povezanih reakcij. Majhen odstotek z infuzijo povezanih reakcij so predstavljale hude alergijske reakcije. Opažali so tudi povezavo med nastankom protiteles na infliksimumab in zmanjšanim trajanjem odziva na zdravilo. Sočasna uporaba imunomodulatorjev je bila povezana z manjšo incidenco protiteles na infliksimumab in zmanjšanjem pogostnosti z infuzijo povezanih reakcij. Učinek sočasne terapije z imunomodulatorji je bil močnejši pri občasno zdravljenih bolnikih kot pri tistih na

vzdrževalni terapiji. Pri bolnikih, ki prekinejo zdravljenje z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti bodisi pred uvedbo zdravljenja z infliksimabom ali med njim, je nevarnost za pojav teh protiteles večja. Protiteles na infliksimab ni vedno mogoče odkriti v vzorcih seruma. Če se pojavijo resne reakcije, morate uvesti simptomatično zdravljenje in bolniku ne smete več dajati infuzij infliksimaba (glejte poglavje 4.8).

V kliničnih preskušanjih so poročali o poznih preobčutljivostnih reakcijah. Podatki, ki so na voljo, kažejo povečano tveganje za pozno preobčutljivost pri povečevanju premora brez prejemanja infliksimaba. Bolnikom naročite, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če opazijo katerega od poznih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8). Če bolnik po daljšem obdobju ponovno prejme infliksimab, ga morate skrbno spremljati zaradi morebitnega pojava znakov in simptomov pozne preobčutljivosti.

Okužbe

Pred, med in po zdravljenju z infliksimabom morate bolnike skrbno spremljati, da ugotovite morebitne okužbe, npr. tuberkulozo. Ker lahko izločanje infliksimaba traja do šest mesecev, morate bolnika spremljati ves ta čas. Bolnika ne smete več zdraviti z infliksimabom, če dobi resno okužbo ali sepsa.

Pri odločanju o uporabi infliksimaba pri bolnikih s kroničnimi okužbami ali ponavljajočimi se okužbami v pretekli anamnezi, pa tudi pri tistih, s sočasno imunosupresivno terapijo, je potrebna previdnost. Bolnike poučite o potencialnih dejavnikih tveganja za okužbe in jim svetujte, naj se izogibajo izpostavljanju le-tem, odvisno od primera.

Tumorje nekrotizirajoči faktor alfa (TNF_{α}) je mediator vnetnega procesa in vpliva na celični imunski odziv. Eksperimentalni podatki kažejo, da je TNF_{α} bistven za odpravljanje znotrajceličnih okužb. Klinične izkušnje pa so pokazale, da je pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, odpornost gostitelja proti okužbam zmanjšana.

Treba je tudi poudariti, da lahko zaviranje TNF_{α} prikrije simptome okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo. Bistvenega pomena je tudi zgodnja prepoznava atipičnih kliničnih slik resnih okužb in tipičnih kliničnih slik redkih in neobičajnih okužb, da bi lahko čimbolj zmanjšali zamude pri njihovi diagnozi in zdravljenju.

Bolniki, ki jemljejo zaviralce TNF, so bolj občutljivi za resne okužbe.

Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, so ugotavljali tuberkulozo, bakterijske okužbe vključno s sepsa in pljučnico, invazivne glivične, virusne in druge oportunistične okužbe. Nekatere od teh okužb so bile tudi smrtne. Najpogosteje prijavljene oportunistične okužbe s stopnjo smrtnosti > 5 % so bile pnevmocistoza, kandidiaza, listerioza in aspergiloza.

Tiste bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z infliksimabom pojavi nova okužba, je treba natančno spremljati in pri njih opraviti celotni diagnostični postopek. Uporabo infliksimaba prekinite, če se pri bolniku pojavi nova resna okužba ali sepsa, in mu uvedite ustrezno protimikrobno ali protiglivično terapijo, dokler ne bo okužba obvladana.

Tuberkuloza

Bilo je nekaj poročil o aktivni tuberkulozi pri bolnikih, ki so prejeli infliksimab. Treba pa je poudariti, da so pri večini teh bolnikov tuberkulozo ugotovili zunaj pljuč in je šlo bodisi za lokalno ali razsejano bolezen.

Pred začetkom zdravljenja z infliksimabom morate vse bolnike pregledati in preiskati, da ugotovite morebitno aktivno ali neaktivno (latentno) tuberkulozo. Pregled mora vključiti podrobno zdravstveno anamnezo in osebno anamnezo v zvezi s tuberkulozo ali morebitnimi prejšnjimi stiki s tuberkuloznimi bolniki in v zvezi z morebitno prejšnjo in/ali sedanjo imunosupresivno terapijo. Pri vseh bolnikih je treba opraviti ustrezne presejalne teste (npr. tuberkulinski kožni test, rentgensko slikanje prsnega koša

in/ali test sproščanja interferona gama) (v skladu z lokalnimi priporočili). Priporočamo, da te preiskave vpišete v opozorilno kartico za bolnika. Zdravnike opozarjamo, da so izvidi tuberkulinskega kožnega testa lahko lažno negativni, še posebej pri bolnikih, ki so močno bolni ali imajo zmanjšan imunski odziv.

Če postavite diagnozo aktivne tuberkuloze, ne smete uvesti zdravljenja z infliksimabom (glejte poglavje 4.3).

Pri sumu na latentno tuberkulozo se posvetujte z zdravnikom, izkušenim v zdravljenju tuberkuloze. V vseh spodaj opisanih okoliščinah je treba zelo skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja z infliksimabom.

V primeru diagnoze neaktivne (latentne) tuberkuloze morate uvesti zdravljenje za latentno tuberkulozo z antituberkulozno terapijo, še pred uvedbo infliksimaba, v skladu z lokalnimi priporočili.

Pri bolnikih, ki imajo več dejavnikov tveganja oziroma pomembne dejavnike tveganja za tuberkulozo in pri katerih je bil test na latentno tuberkulozo negativen, premislite, ali bi bilo treba pri njih pred uvedbo infliksimaba najprej zdraviti tuberkulozo.

O potrebi po predhodnem zdravljenju tuberkuloze premislite tudi, preden boste uvedli infliksimab pri bolniku, ki ima latentno ali aktivno tuberkulozo v pretekli anamnezi in pri katerem ni mogoče zagotovo potrditi, da je prejel zadostno zdravljenje.

Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, so med in po zdravljenju latentne tuberkuloze poročali o nekaj primerih pojava aktivne tuberkuloze.

Vsem bolnikom morate naročiti, naj pridejo k zdravniku, če se v času zdravljenja z infliksimabom ali po njem pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na tuberkulozo (npr. trdovraten kašelj, hujšanje ali nekoliko zvišana telesna temperatura).

Invazivne glivične okužbe

Če se pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, razvije resna sistemska bolezen, je treba posumiti na invazivno glivično okužbo, kot so aspergiloza, kandidiaza, pnevmocistoza, histoplazmoza, kokcidiodomikoza ali blastomikoza, poleg tega pa je pri teh bolnikih že zgodaj v poteku preiskav potreben posvet z zdravnikom, ki ima strokovno znanje iz diagnostike in zdravljenja invazivnih glivičnih okužb.

Invazivne glivične okužbe lahko namesto v obliki lokalizirane nastopajo v obliki razsejane bolezni, poleg tega pa sta lahko pri nekaterih bolnikih z aktivno okužbo testa na antigen in protitelesa negativna. Med izvajanjem diagnostičnih preiskav je treba razmisliti o ustreznem empiričnem protiglivičnem zdravljenju, upoštevajoč tako tveganje za hudo glivično okužbo kot tudi tveganja samega protiglivičnega zdravljenja.

Pri bolnikih, ki so živeli ali potovali v kraje, kjer so endemične invazivne glivične okužbe, kot so histoplazmoza, kokcidiodomikoza ali blastomikoza, je treba skrbno pretehtati koristi in tveganja zdravljenja z infliksimabom, preden bolniku uvedete to zdravilo.

Crohnova bolezen s fistulami

Pri bolnikih s fistulirajočo Crohnovo boleznijo z akutnimi gnojnimi fistulami ne smete uvesti terapije z infliksimabom, dokler ne izključite možnosti, da obstaja nekje vir okužbe, na primer absces (glejte poglavje 4.3).

Reaktivacija hepatitisa B (HBV)

Pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF, na primer infliksimab, in ki so bili kronični prenašalci virusa hepatitisa B, je prišlo do reaktivacije hepatitisa B. V nekaterih primerih je prišlo celo do smrti bolnika.

Pred začetkom zdravljenja z infliksimabom, morate bolnike testirati na okužbo z virusom hepatitisa B (HBV). Pri tistih bolnikih, ki imajo pozitiven izvid na okužbo z virusom HBV, je priporočljiv tudi posvet z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem hepatitisa B. Prenašalce virusa HBV, ki potrebujejo zdravljenje z infliksimabom, je treba ves čas zdravljenja in še več mesecev po prekinitvi oz. zaključku zdravljenja skrbno spremljati, da pri njih ugotovite morebitne znake in simptome aktivne okužbe z virusom HBV. Ni zadostnih podatkov o zdravljenju prenašalcev virusa HBV s protivirusno terapijo ob uporabi antagonista TNF za preprečevanje reaktivacije hepatitisa B. Pri bolnikih, pri katerih se ponovno aktivira okužba s HBV, je treba infliksimab ukiniti in uvesti učinkovito protivirusno terapijo z ustreznimi podpornimi ukrepi.

Spremembe na jetrih, žolčniku in žolčevodih

Med izkušnjami v obdobju trženja infliksimaba so opažali primere zlatenice in neinfekcijskega hepatitisa in nekateri od njih so imeli značilnosti avtoimunskega hepatitisa. V posameznih primerih je prišlo do odpovedi jeter, ki je zahtevala transplantacijo jeter ali povzročila smrt. Bolnike s simptomi ali znaki motenj delovanja jeter morate pregledati oz. opraviti preiskave, da ugotovite morebitne znake poškodbe jeter. Če se pojavi zlatenica in/ali zvišanje vrednosti ALT ≥ 5 -kratno zgornjo mejo normale, prenehajte z uporabo infliksimaba in temeljito raziščite vzroke za nenormalne izvide.

Sočasno zdravljenje z zaviralcem TNF $_{\alpha}$ in anakinro

V kliničnih študijah, v katerih so sočasno uporabljali anakinro in drug zaviralec TNF $_{\alpha}$, etanercept, so opažali resne okužbe in nevtropenijo, ni pa bilo nikakršnih dodatnih koristnih kliničnih učinkov v primerjavi z uporabo samega etanercepta. Glede na vrsto neželenih učinkov, ki so jih opažali pri kombinirani terapiji z etanerceptom in anakinro, lahko podobni toksični učinki nastopijo tudi kot posledica kombiniranja anakinre in drugih zaviralcev TNF $_{\alpha}$. Kombiniranje infliksimaba in anakinre torej ni priporočljivo.

Sočasna uporaba zaviralcev TNF-alfa in abatacepta

V kliničnih študijah je bila sočasna uporaba antagonistov TNF in abatacepta povezana z večjim tveganjem za okužbe (vključno z resnimi okužbami) kot pa uporaba samih antagonistov TNF, čeprav ni prišlo do povečanja kliničnega učinka. Kombiniranje infliksimaba in abatacepta torej ni priporočljivo.

Sočasna uporaba z drugimi biološkimi zdravili

Na voljo ni zadostnih podatkov o sočasni uporabi infliksimaba z drugimi biološkimi zdravili, ki se uporabljajo za enako zdravljenje kot infliksimab. Sočasne uporabe infliksimaba s temi biološkimi zdravili ne priporočamo zaradi možnosti povečanega tveganja za okužbe in drugih možnih farmakoloških interakcij.

Prehod na zdravljenje z drugim biološkim zdravilom tipa DMARD

Pri prehodu z enega biološkega zdravila na drugega je potrebna previdnost, bolnike pa je treba še naprej spremljati, ker se zaradi prekrivanja biološke učinkovitosti lahko še poveča tveganje za neželene učinke, vključno z okužbami.

Cepjenja

Priporočljivo je, da se pri bolnikih pred uvajanjem zdravila Inflectra, če je mogoče, opravijo vsa cepjenja v skladu s trenutnimi smernicami za cepljenje. Bolniki, ki prejemajo infliksimab, lahko sočasno prejmejo cepiva, razen živih cepiv (glejte poglavji 4.5 in 4.6).

V podmnožici 90 odraslih bolnikov z revmatoidnim artritismom iz študije ASPIRE je pri podobnem deležu bolnikov v vsaki terapevtski skupini (metotreksat in: placebo [n = 17], infliksimab 3 mg/kg [n = 27] ali 6 mg/kg [n = 46]) prišlo do učinkovitega dvakratnega povečanja titra protiteles proti polivalentnemu pnevmokoknemu cepivu, kar kaže, da infliksimab ni vplival na humoralni imunski odziv, neodvisen od celic T. Vendar pa študije iz objavljene literature pri različnih indikacijah (npr. revmatoidni artritis, psoriza, Crohnova bolezen) kažejo, da inaktivirana cepiva, ki jih bolniki prejmejo med zdravljenjem z anti-TNF terapijo, vključno z infliksimabom, lahko sprožijo manjši imunski odziv kot pri bolnikih, ki ne prejemajo anti-TNF terapije.

Živa cepiva/povzročitelji okužb v terapevtske namene

Pri bolnikih, ki prejemajo anti-TNF terapijo, je na voljo malo podatkov o odzivu na cepljenje z živimi cepivi ali o sekundarnem prenosu okužbe, povzročene z živimi cepivi. Uporaba živih cepiv lahko povzroči klinične okužbe, vključno z razsejanimi okužbami. Sočasna uporaba živih cepiv in infliksimaba ni priporočljiva.

Pri dojenčkih, ki so bili *in utero* izpostavljeni infliksimabu, so poročali o smrtne izidu zaradi razsejane okužbe z bacilom Calmette-Guerin (BCG) po cepljenju s cepivom BCG po rojstvu. Z uporabo živih cepiv pri dojenčkih, ki so bili *in utero* izpostavljeni infliksimabu, je priporočljivo počakati vsaj šest mesecev po rojstvu (glejte poglavje 4.6).

Terapevtska uporaba povzročiteljev okužb, kot so žive oslABLJENE bakterije (npr. instilacija BCG v sečni mehur za zdravljenje raka), lahko povzroči klinične okužbe, vključno z razsejanimi okužbami, zato priporočamo, da jih ne dajete sočasno z infliksimabom.

Avtoimunski procesi

Relativno pomanjkanje TNF α kot posledica anti-TNF terapije lahko sproži avtoimunski proces. Če se po zdravljenju z infliksimabom pri bolniku pojavijo simptomi, ki kažejo na lupusu podoben sindrom, in je bolnik pozitiven na protitelesa proti dvojnoverižni DNA, ne sme več prejeti infliksimaba (glejte poglavje 4.8).

Nevrološki pojavi

Uporaba zaviralcev TNF vključno z infliksimabom je bila povezana s primeri novega pojava oz. poslabšanja kliničnih simptomov in/ali z rentgenskimi znaki demielinizirajoče bolezni osrednjega živčevja, vključno z multiplo sklerozo, in demielinizirajoče bolezni perifernega živčevja, vključno z Guillain-Barréjevim sindromom. Pri bolnikih z obstoječo ali nedavno nastalo demielinizirajočo boleznijo morate pred uvedbo terapije z infliksimabom skrbno pretehtati razmerje med tveganji in koristmi anti-TNF zdravljenja za bolnika. Če se pojavijo te motnje, je potrebno razmisliti o ukinitvi infliksimaba.

Maligne in limfoproliferativne bolezni

V kontroliranih delih kliničnih študij zaviralcev TNF so med bolniki, ki so prejeli zaviralec TNF opazili več primerov rakavih bolezni, vključno z limfomom, kot pri kontrolni skupini. Med kliničnimi preskušnji infliksimaba za vse odobrene indikacije je bila pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, incidenca limfoma višja od pričakovane za splošno populacijo, vendar se je limfom dejansko pojavljal redko. Pri spremljanju zdravila v obdobju trženja so poročali o primerih levkemije pri bolnikih, zdravljenjih z antagonisti TNF. Pri bolnikih z revmatoidnim artritismom, ki imajo dolgotrajno, močno

aktivno vnetno bolezen, je osnovno tveganje za limfom in levkemijo povečano, kar dodatno zaplete oceno tveganja.

V poskusnem kliničnem preskušanju za ovrednotenje uporabe infliksimaba pri bolnikih z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) so poročali o večjem številu malignomov pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, kot pri tistih iz kontrolne skupine. Vsi bolniki so imeli v anamnezi močno kajenje. Pri odločanju o uvedbi zdravljenja pri bolnikih, ki so težki kadilci in imajo zato povečano tveganje za nastanek rakave bolezni, je potrebna previdnost.

Glede na sedanje znanje ni mogoče izključiti tveganja za pojav limfomov ali drugih malignih bolezni pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci TNF (glejte poglavje 4.8). Previdnost je potrebna tudi pri odločanju o uvedbi zdravljenja z zaviralci TNF pri bolnikih z rakavimi boleznimi v pretekli anamnezi ter pri odločanju o tem, ali naj nadaljujete z zdravljenjem pri bolnikih, pri katerih se pojavi nova rakava bolezen.

Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih s psoriazo in obsežno imunosupresivno terapijo ali daljšim zdravljenjem s PUVA v anamnezi.

Pri otrocih, mladostnikih in mlajših odraslih (do 22 let starosti), ki so se zdravili z zaviralci TNF (začetek zdravljenja je bil pri starosti ≤ 18 let), vključno z infliksimabom, so v obdobju trženja poročali o pojavu malignomov, od katerih so bili nekateri smrtni. Približno v polovici primerov je šlo za limfome, drugi primeri pa so zadevali več različnih malignomov, med drugim tudi redke malignome, ki se običajno pojavljajo ob imunosupresiji. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci TNF, torej ni mogoče izključiti tveganja za nastanek malignomov.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF, vključno z infliksimabom, so v obdobju trženja zdravila poročali o primerih hepatospleničnega limfoma celic T (HSTCL). Ta redka oblika limfoma celic T ima zelo agresiven potek bolezni, običajno s smrtnim izidom. Skoraj vsi bolniki so bili zdravljeni z AZA ali 6-MP, bodisi sočasno z zaviralcem TNF ali neposredno pred uporabo zaviralca TNF. Velika večina primerov, kjer je bil vpleten infliksimab, se je pojavila pri bolnikih s Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom. Večinoma je šlo za mladostnike ali mlajše odrasle moške. Natančno je treba pretehtati potencialno tveganje pri sočasnem dajanju AZA ali 6-MP z infliksimabom. Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, ne moremo izključiti tveganja za pojav hepatospleničnega limfoma celic T (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF, vključno z infliksimabom, so poročali o melanomu in karcinomu Merkllovih celic (glejte poglavje 4.8). Priporočljivo je periodično pregledovanje kože, predvsem pa za tiste bolnike z dejavniki tveganja za kožnega raka.

V populacijski retrospektivni kohortni študiji, v kateri so uporabili podatke iz švedskih nacionalnih zdravstvenih registrov, so ugotovili povečano pojavnost raka materničnega vratu pri ženskah z revmatoidnim artritisom in zdravljenih z infliksimabom, v primerjavi z bolnicami, ki še niso prejemale bioloških zdravil, ali s splošno populacijo, vključno s starejšimi od 60 let. Pri ženskah, zdravljenih z infliksimabom, vključno s starejšimi od 60 let, je treba nadaljevati s periodičnimi presejalnimi testi.

Pri vseh bolnikih z ulceroznim kolitisom, pri katerih obstaja povečano tveganje za displazijo ali karcinom kolona (na primer pri bolnikih z dolgotrajnim ulceroznim kolitisom ali primarnim sklerozantnim holangitisom) ter pri tistih, ki imajo displazijo ali karcinom kolona v pretekli anamnezi, morate redno opravljati presejalne teste za displazijo, tako pred zdravljenjem kot med samo boleznijo. Med te teste sodijo na primer kolonoskopija in biopsije v skladu z lokalnimi priporočili. Dosedanji podatki ne kažejo, da zdravljenje z infliksimabom vpliva na tveganje za nastanek displazije ali karcinoma kolona.

Ker verjetnost povečanega tveganja za nastanek karcinoma pri bolnikih z novo diagnosticirano displazijo, ki se zdravijo z infliksimabom, ni ugotovljena, mora zdravnik skrbno pretehtati tveganje in koristi nadaljevanja zdravljenja za posameznega bolnika.

Srčno popuščanje

Infliksimumab morate uporabljati previdno pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razred I/II po NYHA). Bolnike morate skrbno spremljati. Zdravljenja z infliksimumabom ne smete nadaljevati pri bolnikih, pri katerih se pojavijo ali poslabšajo simptomi srčnega popuščanja (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Hematološke reakcije

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce TNF, vključno z infliksimumabom, so poročali o pojavu pancitopenije, levkopenije, nevtropenije in trombocitopenije. Vsem bolnikom svetujte, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na krvno diskrazijo (npr. trdovratna zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve in bledica). Pri bolnikih s potrjenimi pomembnimi hematološkimi anomalijami lahko tudi ukinete zdravljenje z infliksimumabom.

Drugo

Izkušnje glede varnosti kirurških posegov vključno z artroplastiko pri bolnikih, zdravljenih z infliksimumabom, so omejene. Če pri takšnem bolniku načrtujete kirurški poseg, morate upoštevati dolgo razpolovno dobo infliksimumaba. Bolnika, pri katerem je med zdravljenjem z infliksimumabom potreben kirurški poseg, morate skrbno spremljati, da ugotovite morebitne okužbe, in uvesti ustrezne ukrepe.

Neodzivanje na zdravljenje pri Crohnovi bolezni lahko kaže na prisotnost stalne fibrozne strikture, zaradi katere bo morda potrebno kirurško zdravljenje. Ni dokazov, da bi infliksimumab poslabšal ali povzročil nastanek fibroznih striktur.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimumabom, ki so bili stari 65 let ali več, je bila incidenca resnih okužb večja kot pri bolnikih, ki so bili mlajši od 65 let. Nekatere od teh okužb so se končale s smrtjo. Pri zdravljenju starejših je torej treba posvetiti posebno pozornost tveganju za nastanek okužbe (glejte poglavje 4.8).

Pediatrična populacija

Okužbe

V kliničnih študijah so o okužbah poročali pogosteje pri pediatričnih bolnikih kot pri odraslih bolnikih (glejte poglavje 4.8).

Cepjenja

Priporočamo, da pri pediatričnih bolnikih, če je le mogoče, opravite vsa cepjenja v skladu s trenutno veljavnimi smernicami za cepljenje otrok, preden pri njih uvedete zdravljenje z infliksimumabom. Pediatrični bolniki, ki prejema infliksimumab, lahko sočasno prejmejo cepiva, razen živih cepiv (glejte poglavji 4.5 in 4.6).

Maligne in limfoproliferativne bolezni

Pri otrocih, mladostnikih in mlajših odraslih (do 22 let starosti), ki so se zdravili z zaviralci TNF (z začetkom zdravljenja pri starosti ≤ 18 let), vključno z infliksimumabom v obdobju trženja zdravila, so poročali o pojavu malignomov, od katerih so bili nekateri smrtni. Približno v polovici primerov je šlo za limfome, drugi primeri pa so zadevali več različnih malignomov, med drugim tudi redke malignome, ki so običajno povezani z imunosupresijo. Pri otrocih in mladostnikih, ki se zdravijo z zaviralci TNF, tveganja za nastanek malignomov ni mogoče izključiti.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF, vključno z infliksimumabom, so v obdobju trženja zdravila poročali o primerih hepatospleničnega limfoma celic T (HSTCL). Ta redka oblika limfoma celic T

ima zelo agresiven potek bolezni, običajno s smrtnim izidom. Skoraj vsi bolniki so bili zdravljeni z AZA ali 6-MP, bodisi sočasno z zaviralcem TNF ali neposredno pred uporabo zaviralca TNF. Velika večina primerov, kjer je bil vpleten infliksimab, se je pojavila pri bolnikih s Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom. Večinoma je šlo za mladostnike ali mlajše odrasle moške. Natančno je treba pretehtati potencialno tveganje pri sočasnem dajanju AZA ali 6-MP z infliksimabom. Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, ne moremo izključiti tveganja za pojav hepatospleničnega limfoma celic T (glejte poglavje 4.8).

Vsebnost natrija

Zdravilo Inflectra vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija". Kljub temu je treba zdravilo Inflectra razredčiti z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za infundiranje. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija (glejte poglavje 6.6).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Obstajajo znaki, da sočasna uporaba metotreksata in drugih imunomodulatorjev pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom in Crohnovo boleznijo zmanjša tvorbo protiteles proti infliksimabu in poveča koncentracijo infliksimaba v plazmi. Ti izsledki pa so nezanesljivi zaradi pomanjkljivosti metod, uporabljenih za serumske analize infliksimaba in protiteles proti njemu.

Ni videti, da bi imeli kortikosteroidi klinično pomemben vpliv na farmakokinetiko infliksimaba.

Kombiniranje infliksimaba z drugimi biološkimi zdravili za zdravljenje enakih bolezni kot z infliksimabom, vključno z anakinro in abataceptom, ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4).

Priporočamo, da živih cepiv ne dajete sočasno z infliksimabom (glejte poglavje 4.4).

Poleg tega priporočamo, da dojenčkom, ki so bili *in utero* izpostavljeni infliksimabu, vsaj 6 mesecev po rojstvu ne dajete živih cepiv (glejte poglavje 4.4).

Priporočamo, da povzročiteljev okužb v terapevtske namene ne dajete sočasno z infliksimabom (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo za preprečevanje nosečnosti razmisliti o uporabi ustrezne kontracepcije in z njo nadaljevati še najmanj 6 mesecev po zaključku zdravljenja z infliksimabom.

Nosečnost

Manjše število prospektivno zbranih podatkov o izpostavljenosti infliksimabu med nosečnostjo, ki se je končala z rojstvom živorojenega otroka z znanimi izidi, vključno s približno 1.100 primeri izpostavljenosti infliksimabu v prvem trimesečju, ne kaže na zvečano stopnjo malformacij pri novorojencih.

Na podlagi severnoevropske opazovalne študije so pri ženskah, ki so bile v nosečnosti izpostavljene infliksimabu (z ali brez imunomodulatorjev/kortikosteroidov, 270 nosečnosti), v primerjavi z ženskami, ki so bile izpostavljene samo imunomodulatorjem in/ali kortikosteroidom (6.460 nosečnosti), opazili zvečano tveganje (OR; 95 % IZ; vrednost p) za carski rez (1,50; 1,14 - 1,96; p = 0,0032), prezgodnji porod (1,48; 1,05 - 2,09; p = 0,024), majhnost glede na gestacijsko starost (2,79; 1,54 - 5,04; p = 0,0007) in nizko porodno težo (2,03; 1,41 - 2,94; p = 0,0002). Morebitni prispevek izpostavljenosti infliksimabu in/ali resnost obstoječe bolezni pri teh izidih ostajata nejasna.

Ker infliksimab zavira TNF α , lahko pri uporabi v času nosečnosti vpliva na normalni imunski odziv novorojenčka. Študija razvojne toksičnosti, opravljena na miših z uporabo analognih protiteles, ki selektivno zavirajo delovanje mišjega TNF α , ni pokazala nobenih znakov toksičnosti za mater, embriotoksičnosti ali teratogenosti zdravila (glejte poglavje 5.3).

Na voljo je malo kliničnih izkušenj. Infliksimab se med nosečnostjo lahko uporablja le, če je nujno potrebno.

Infliksimab prehaja skozi posteljico in so ga vse do 6 mesecev po rojstvu zaznali v serumu dojenčkov. Po *in utero* izpostavitvi infliksimabu imajo dojenčki lahko povečano tveganje za okužbe, vključno z resno razsejano okužbo, ki je lahko smrtna. Pri dojenčkih, ki so bili *in utero* izpostavljeni infliksimabu, cepljenje z živimi cepivi (npr. s cepivom BCG) ni priporočljivo še vsaj 6 mesecev po rojstvu (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Poročali so tudi o primerih agranulocitoze (glejte poglavje 4.8).

Dojenje

Ni znano, ali se infliksimab izloča v materino mleko pri človeku, niti ali se po zaužitju sistemsko absorbira. Ker pa se človeški imunoglobulini izločajo v materino mleko, matere ne smejo dojiti še najmanj 6 mesecev po zdravljenju z infliksimabom.

Plodnost

Ni zadostnih predkliničnih podatkov, da bi lahko sklepali o učinkih infliksimaba na plodnost in splošno sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Inflectra ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri uporabi infliksimaba se lahko pojavi omotica (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Najpogostejši neželeni učinek zdravila, o katerem so poročali v kliničnih preskušanjih, je bila okužba zgornjih dihal, ki se je pojavila pri 25,3 % bolnikov, zdravljenih z infliksimabom, in pri 16,5 % bolnikov iz kontrolne skupine. Med najresnejše, z uporabo zaviralcev TNF povezane neželene učinke zdravila, o katerih so poročali pri uporabi infliksimaba, sodijo reaktivacija HBV, kongestivno srčno popuščanje (CHF – *Congestive Heart Failure*), resne okužbe (vključno s sepso, oportunističnimi okužbami in TB), serumska bolezen (zapoznele preobčutljivostne reakcije), hematološke reakcije, sistemski eritematozni lupus/lupusu podoben sindrom, demielinizirajoče bolezni, dogodki povezani z jetri ali žolčnikom, limfom, hepatosplenični limfom celic T (HSTCL), levkemija, karcinom Merklvih celic, melanom, pojav malignomov pri otrocih, sarkoidoza/sarkoidozi podobne reakcije, črevesni ali perianalni absces (pri Crohnovi bolezni) ter resne z infuzijo povezane reakcije (glejte poglavje 4.4).

Tabelarni pregled neželenih učinkov

V Preglednici 1 so podani neželeni učinki, ki so bili zbrani v kliničnih študijah, in tisti, ki so jih prijavljali v okviru izkušenj v obdobju trženja, od tega jih je bilo nekaj s smrtnim izidom. V okviru razvrstitve po organskih sistemih so neželeni učinki razvrščeni po naslednjih kategorijah pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1
Neželeni učinki v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila

<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	
zelo pogosti:	virusna okužba (npr. gripa, okužba s herpes virusom)
pogosti:	bakterijske okužbe (npr. sepsa, celulitis, absces)
občasni:	tuberkuloza, glivične okužbe (npr. kandidiaza)
redki:	meningitis, oportunistične okužbe (npr. invazivne glivične okužbe [pnevmocistoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcidioidomikoza, kriptokokoza, blastomikoza], bakterijske okužbe [okužbe z atipičnimi mikobakterijami, listerioza, salmoneloza] in virusne okužbe [s citomegalovirusom]), okužbe s paraziti, reaktivacija hepatitisa B
neznana pogostnost:	okužba po cepljenju (po <i>in utero</i> izpostavitvi infliksimabu)*
<i>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</i>	
redki:	limfom, ne-Hodgkinov limfom, Hodgkinova bolezen, levkemija, melanom, rak materničnega vratu
neznana pogostnost:	hepatosplenični limfom celic T (primarno pri mladostnikih in mlajših odraslih moških s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom), karcinom Merklvih celic
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
pogosti:	nevtropenija, levkopenija, anemija, limfadenopatija
občasni:	trombocitopenija, limfopenija, limfocitoza
redki:	agranulocitoza (vključno pri dojenčkih, ki so bili <i>in utero</i> izpostavljeni infliksimabu), trombotična trombocitopenična purpura, pancitopenija, hemolitična anemija, idiopatska trombocitopenična purpura
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
pogosti:	alergijski simptomi v dihalih
občasni:	anafilaktična reakcija, lupusu podoben sindrom, serumska bolezen ali reakcija, podobna serumski boleznijo
redki:	anafilaktični šok, vaskulitis, sarkoidni podobna reakcija
<i>Psihiatrične motnje</i>	
pogosti:	depresija, nespečnost
občasni:	amnezija, vznemirjenost, zmedenost, zaspanost, živčnost
redki:	Apatija
<i>Bolezni živčevja</i>	
zelo pogosti:	Glavobol
pogosti:	vtroglavica, omotica, hipestezija, parestezije
občasni:	epileptični napadi, nevropatija
redki:	transverzni mielitis, demielinizirajoče bolezni osrednjega živčevja (bolezen, podobna multipli sklerozi, in optični nevritis), periferne demielinizirajoče bolezni (na primer Guillain-Barréjev sindrom, kronična vnetna demielinizirajoča polinevropatija in multifokalna motorična nevropatija)
<i>Očesne bolezni</i>	
pogosti:	Konjunktivitis
občasni:	keratitis, periorbitalni edem, hordeolum
redki:	Endoftalmitis
neznana pogostnost:	prehodna izguba vida, ki nastopi med infundiranjem ali v roku 2 ur po infundiranju
<i>Srčne bolezni</i>	
pogosti:	tahikardija, palpitacije
občasni:	srčno popuščanje (novo nastalo ali poslabšanje), aritmija, sinkopa, bradikardija
redki:	cianoza, perikardni izliv
neznana pogostnost:	ishemija miokarda ali miokardni infarkt

<i>Žilne bolezni</i>	pogosti: občasni: redki:	hipotenzija, hipertenzija, ekhimoza, navali vročine, zardevanje periferna ishemija, tromboflebitis, hematom odpoved krvnega obtoka, petehija, vazospazem
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	zelo pogosti: pogosti: občasni: redki:	okužba zgornjih dihal, sinusitis okužbe spodnjih dihal (npr. bronhitis, pljučnica), dispneja, epistaksa pljučni edem, bronhospazem, plevritis, pleuralni izliv intersticijska pljučna bolezen (vključno s hitro napredujočo boleznijo, pljučno fibrozo in pnevmonitisom)
<i>Bolezni prebavil</i>	zelo pogosti: pogosti: občasni:	trebušne bolečine, slabost krvavitev iz prebavil, driska, dispepsija, gastroezofagealni refluks, zaprtje perforacija črevesja, stenoza črevesja, divertikulitis, pankreatitis, heilitis
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	pogosti: občasni: redki: neznana pogostnost:	nenormalno delovanje jeter, zvišane vrednosti transaminaz hepatitis, hepatocelularna okvara, holecistitis avtoimuni hepatitis, zlatenica jetrna odpoved
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	pogosti: občasni: redki: neznana pogostnost:	novo nastala in poslabšana psoriza, vključno s pustulozno psorizo (predvsem na dlaneh in podplatih), urtikarija, izpuščaj, pruritus, hiperhidroza, suha koža, glivični dermatitis, ekcem, alopecija bulozni izpuščaj, onihomikoza, seboreja, rozacea, kožni papilom, hiperkeratoza, nenormalne kožne pigmentacije toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, furunkuloza, linearna IgA bulozna dermatoza (LABD) poslabšanje simptomov dermatomiozitisa
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	pogosti:	artralgiya, mialgiya, bolečine v hrbtu
<i>Bolezni sečil</i>	pogosti: občasni:	okužba sečil pielonefritis
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	občasni:	Vaginitis
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	zelo pogosti: pogosti: občasni: redki:	reakcije povezane z infuzijo, bolečine bolečine v prsih, utrujenost, zvišana telesna temperatura, reakcije na mestu injiciranja, mrzlica, edem slabše celjenje ran granulomatozne lezije
<i>Preiskave</i>	občasni: redki:	pozitiven izvid na avtoprotitelesa nenormalna vrednost faktorja komplementa

* vključno z bovino tuberkulozo (razsejano okužbo BCG), glejte poglavje 4.4

Z infuzijo povezane reakcije

Z infuzijo povezana reakcija je bila opredeljena v kliničnih študijah kot katerikoli neželeni učinek, ki je nastopil med infuzijo ali 1 uro po infuziji. V kliničnih študijah faze III se je pri 18 % bolnikov, zdravljenih z infliksimabom, med infundiranjem pojavila z infuzijo povezana reakcija, v primerjavi s 5 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Z infuzijo povezana reakcija je skupno imel večji odstotek

bolnikov, ki so prejeli infliksimab v monoterapiji, kot bolnikov, ki so infliksimab prejeli sočasno z imunomodulatorji. Pri približno 3 % bolnikov so terapijo ustavili zaradi z infuzijo povezanih reakcij in vsi bolniki so okrevali, z ali brez medikamentozne terapije. Med bolniki, zdravljenimi z infliksimabom, ki so imeli z infuzijo povezano reakcijo v času uvajalne faze zdravljenja do 6. tedna, je v času vzdrževalnega zdravljenja, to je od 7. do 54. tedna, z infuzijo povezano reakcijo imelo 27 % bolnikov. Med bolniki, ki niso imeli z infuzijo povezane reakcije v času uvajalne faze zdravljenja, pa je imelo to reakcijo v času vzdrževalnega zdravljenja 9 % bolnikov.

V klinični študiji pri bolnikih z revmatoidnim artritisom (ASPIRE) so pri prvih 3 infuzijah zdravilo infundirali v času 2 ur, pozneje pa so pri tistih bolnikih, ki niso imeli resne z infuzijo povezane reakcije, trajanje infuzij lahko skrajšali na 40 minut, vendar ne manj. V tem preskušanju je 66 % bolnikov (686 od 1.040) prejelo najmanj eno skrajšano infuzijo v trajanju 90 minut ali manj, 44 % bolnikov (454 od 1.040) pa je prejelo najmanj eno skrajšano infuzijo v trajanju 60 minut ali manj. Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, ki so prejeli najmanj eno skrajšano infuzijo, so se z infuzijo povezane reakcije pojavljale pri 15 % bolnikov, resne z infuzijo povezane reakcije pa pri 0,4 % bolnikov.

V klinični študiji pri bolnikih s Crohnovo boleznijo (SONIC) so se z infuzijo povezane reakcije pojavile pri 16,6 % (27/163) bolnikov, ki so prejeli infliksimab v monoterapiji, pri 5 % (9/179) bolnikov, ki so prejeli infliksimab v kombinaciji z AZA, in pri 5,6 % (9/161) bolnikov, ki so prejeli AZA v monoterapiji. Pojavila se je ena resna z infuzijo povezana reakcija (< 1 %), in sicer pri bolniku na monoterapiji z infliksimabom.

V okviru izkušenj v obdobju trženja je bila uporaba infliksimaba povezana s primeri anafilaktoidnih reakcij, vključno z edemom grla ali žrela in hudega bronhospazma, ter epileptičnimi napadi (glejte poglavje 4.4). Poročali so o primerih prehodne izgube vida, ki je nastopila med infundiranjem ali v roku 2 ur po prejemu infuzije infliksimaba. Poročali pa so tudi o pojavih (nekaterih s smrtnim izidom) ishemijske miokarda/miokardnega infarkta in aritmije, nekaterih v tesni časovni povezanosti z infundiranjem infliksimaba.

Z infuzijo povezane reakcije po ponovni uvedbi infliksimaba

Pri bolnikih z zmerno do hudo psoriazo je bila načrtovana klinična študija za oceno učinkovitosti in varnosti dolgotrajnega vzdrževalnega zdravljenja v primerjavi s ponovnim dajanjem uvodne sheme zdravljenja z infliksimabom (največ štiri infuzije v 0., 2., 6. in 14. tednu) po izbruhu bolezni. Ti bolniki niso sočasno prejeli nobenih drugih imunosupresivnih zdravil. V kraku za ponovno zdravljenje so imeli 4 % bolnikov (8/219) resno z infuzijo povezano reakcijo, v primerjavi z < 1 % bolnikov (1/222) na vzdrževalnem zdravljenju. Večina resnih z infuzijo povezanih reakcij se je pojavila v času, ko so prejeli drugo infuzijo zdravila v 2. tednu zdravljenja. Časovni razmik med zadnjim vzdrževalnim odmerkom zdravila in prvim odmerkom pri ponovni uporabi uvodne sheme je bil od 35 do 231 dni. Med simptome so sodili dispneja, urtikarija, obrazni edem in hipotenzija, pojavili pa so se tudi drugi simptomi. V vseh primerih je bilo zdravljenje z infliksimabom ukinjeno in/ali so bolniku uvedli drugo zdravljenje, znaki in simptomi bolezni pa so izginili.

Pozna preobčutljivost

V kliničnih študijah so bile pozne preobčutljivostne reakcije občasne in so se pojavile po premoru brez prejetja infliksimaba, krajšem od enega leta. Pri študijah psoriaze so se reakcije pozne preobčutljivosti pojavile v zgodnjih fazah terapije. Med znaki in simptomi so bili mialgija in/ali artralgija z zvišano telesno temperaturo in/ali izpuščajem, pri nekaterih bolnikih pa so se pojavili srbenje, edem obraza, dlani ali ustnic, disfagija, urtikarija, vnetje žrela in glavobol.

Podatki o incidenci poznih preobčutljivostnih reakcij po premoru brez infliksimaba, daljšem od enega leta, so nezadostni, vendar omejeni podatki iz kliničnih preskušanj kažejo povečano tveganje za pozno preobčutljivost pri povečevanju premora brez infliksimaba (glejte poglavje 4.4).

V enoletni študiji z večkratnimi infuzijami zdravila pri bolnikih s Crohnovo boleznijo (študija ACCENT I), je bila incidenca reakcij, podobnih serumski bolezni, 2,4 %.

Imunogenost

Pri bolnikih, pri katerih so se pojavila protitelesa proti infliksimabu, je verjetnost za pojav z infuzijo povezanih reakcij večja (približno 2 do 3-krat). Zdi se, da sočasna uporaba zdravil za zaviranje imunske odzivnosti zmanjša pogostnost z infuzijo povezanih reakcij.

V kliničnih študijah z uporabo enega ali več odmerkov infliksimaba od 1 do 20 mg/kg so protitelesa proti infliksimabu našli pri 14 % bolnikov zdravljenih s katerim od zdravil za zaviranje imunske odzivnosti ter pri 24 % bolnikov, ki niso prejeli tovrstnih zdravil. Protitelesa proti infliksimabu so se pojavila pri 8 % bolnikov z revmatoidnim artritisom, ki so prejeli infliksimab po priporočeni shemi večkratnega odmerjanja skupaj z metotreksatom. Pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, ki so prejeli odmerek 5 mg/kg z ali brez metotreksata, so našli protitelesa pri skupaj 15 % bolnikov (protitelesa so se pojavila pri 4 % bolnikov, ki so prejeli metotreksat in pri 26 % bolnikov, ki niso prejeli metotreksata na začetku študije). Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so prejeli vzdrževalno terapijo, so se protitelesa proti infliksimabu pojavila pri skupno 3,3 % bolnikov, ki so prejeli imunosupresive, in pri 13,3 % tistih, ki niso prejeli imunosupresivov. Pojavnost protiteles je bila 2 do 3-krat večja pri bolnikih, ki so bili zdravljeni občasno. Zaradi pomanjkljivosti uporabljene metode pa negativen izvid ni izključil možnosti za prisotnost protiteles proti infliksimabu. Pri nekaterih bolnikih, pri katerih so ugotavljali visok titer protiteles proti infliksimabu, so opazili znake zmanjšane učinkovitosti zdravila. Pri bolnikih, ki so jim psoriaro vzdrževalno zdravili z infliksimabom brez spremljajočega imunomodulatorja, so se pri približno 28 % razvila protitelesa proti infliksimabu (glejte poglavje 4.4: "Z infuzijo povezane reakcije in preobčutljivost").

Okužbe

Pri bolnikih, ki so prejeli infliksimab, so opazili tuberkulozo, bakterijske okužbe vključno s sepsom in pljučnico, invazivne glivične, virusne in druge oportunistične okužbe. Nekatere od teh okužb so imele tudi smrtni izid. Najpogosteje prijavljene oportunistične okužbe s stopnjo smrtnosti > 5 % so bile pnevmocistoza, kandidiaza, listerioza in aspergiloza (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih študijah je bilo 36 % bolnikov, zdravljenih z infliksimabom, zdravljenih tudi zaradi okužbe, v primerjavi s 25 % tistih, ki so prejeli placebo.

V študijah revmatoidnega artritisa so se resne okužbe vključno s pljučnico pojavile pogosteje pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom skupaj z metotreksatom, če jih primerjamo s tistimi, zdravljenimi samo z metotreksatom posebno pri odmerkih 6 mg/kg ali višjih (glejte poglavje 4.4).

V spontanah poročilih iz obdobja trženja so okužbe navedene kot najpogostejši resen neželeni dogodek. V nekaterih primerih je prišlo celo do smrtnega izida. Skoraj 50 % poročenih primerov smrtnega izida je bilo povezanih z okužbo. Poročali so tudi o primerih tuberkuloze, včasih celo s smrtnim izidom, vključno z miliarno tuberkulozo in tuberkulozo izven pljuč (glejte poglavje 4.4).

Maligne in limfoproliferativne bolezni

V kliničnih študijah z infliksimabom, v katerih je bilo zdravljenih 5.780 bolnikov, to pomeni skupaj 5.494 bolnikov-let, so odkrili 5 primerov limfoma in 26 nelimfomskih rakavih bolezni, pri 1.600 s placebom zdravljenih bolnikih, to pomeni skupaj 941 bolnikov-let, pa nič limfomov in 1 nelimfomsko rakavo bolezen.

Pri spremljanju dolgoročne varnosti infliksimaba do 5 let po kliničnih študijah, to pomeni pri skupaj 6.234 bolnikov-let (3.210 bolnikov), pa so poročali o 5 primerih limfoma in 38 primerih nelimfomskih rakavih bolezni.

Tudi v obdobju trženja so poročali o primerih malignih bolezni, vključno z limfomom (glejte poglavje 4.4).

V poskusnem kliničnem preskušanju pri bolnikih z zmerno do hudo KOPB, ki so bili bodisi aktivni kadilci ali bivši kadilci, je bilo 157 odraslih bolnikov zdravljenih z zdravilom infliksimab v odmerkih, podobnih tistim, ki se uporabljajo pri revmatoidnem artritisu in pri Crohnovi bolezni. Devet od teh bolnikov je dobilo malignom, med njimi eden celo limfom. Mediana dolžine spremljanja bolnikov je bila 0,8 let (incidenca 5,7 % [95 % IZ 2,65 %-10,6 %]). Pri 77 bolnikih iz kontrolne skupine so poročali o enem malignomu (mediana dolžine spremljanja bolnikov je bila 0,8 let, incidenca pa 1,3 % [95 % IZ 0,03 %-7,0 %]). Večina malignomov se je pojavila na pljučih ali na glavi in vratu.

V populacijski retrospektivni kohortni študiji so ugotovili povečano pojavnost raka materničnega vratu pri ženskah z revmatoidnim artritisom in zdravljenih z infliksimabom, v primerjavi z bolnicami, ki še niso prejemale bioloških zdravil, ali s splošno populacijo, vključno s starejšimi od 60 let (glejte poglavje 4.4).

Dodatno so v obdobju trženja poročali o primerih hepatospleničnega limfoma celic T pri bolnikih, ki so se zdravili z infliksimabom. Velika večina teh primerov se je pojavila pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom, večina od teh pri mladostnikih ali mlajših odraslih moških (glejte poglavje 4.4).

Srčno popuščanje

V študiji faze II, katere cilj je bil ovrednotiti infliksimab pri kongestivnem srčnem popuščanju (CHF-congestive heart failure), so pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, ugotavljali večjo incidenco smrtnosti zaradi poslabšanja srčnega popuščanja, še posebej pri tistih, ki so prejemali večji odmerek 10 mg/kg (dvakrat več od največjega odobrenega odmerka). V tej študiji je bilo 150 bolnikov s srčnim popuščanjem stopnje III do IV po NYHA (iztisni delež levega ventrikla $\leq 35\%$) zdravljenih s tremi infuzijami: infliksimab v odmerkih 5 mg/kg, 10 mg/kg ali s placebom več kot 6 tednov. Po 38 tednih je umrlo 9 od 101 bolnikov, zdravljenih z infliksimabom (2 z odmerkom 5 mg/kg in 7 z odmerkom 10 mg/kg), v primerjavi z eno smrtjo pri 49 bolnikih, ki so prejemali placebo.

Iz obdobja trženja obstajajo poročila o poslabševanju srčnega popuščanja pri bolnikih, ki so jemali infliksimab, z ali brez ugotovljivih dejavnikov, ki bi lahko poslabšali stanje. Obstajajo tudi poročila iz obdobja trženja o novonastalem srčnem popuščanju, vključno s srčnim popuščanjem pri bolnikih brez znane predhodne srčnožilne bolezni. Nekateri od teh bolnikov so bili tudi mlajši od 50 let.

Spremembe na jetrih, žolčniku in žolčevodih

V kliničnih preskušanjih so opazili blago ali zmerno zvišanje vrednosti ALT in AST pri bolnikih, ki so prejemali infliksimab, brez napredovanja motnje do hude jetrne poškodbe. Opazili so zvišanje vrednosti ALT na ≥ 5 -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (glejte Preglednico 2). Zvišanje aminotransferaz (ALT pogosteje kot AST) so opazili pri večjem deležu bolnikov, ki so prejemali infliksimab, kot v kontrolni skupini, in sicer tako med dajanjem infliksimaba v monoterapiji kot pri njegovi uporabi v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi sredstvi. Večinoma so bili nenormalni izvidi aminotransferaz prehodni, pri majhnem številu bolnikov pa je prišlo do dlje časa trajajočega zvišanja. Na splošno bolniki, pri katerih se je pojavilo zvišanje ALT in AST, niso imeli simptomov in nenormalni izvidi so se zmanjšali ali normalizirali bodisi z nadaljevanjem ali z ukinitvijo zdravljenja z infliksimabom, ali pa ob prilagoditvi drugih sočasnih terapij. V okviru izkušenj v obdobju trženja so pri bolnikih, ki so prejemali infliksimab, poročali o primerih zlatenice in hepatitisa, pri nekaterih tudi z znaki avtoimunskega hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 2
Delež bolnikov s povišano vrednostjo ALT v kliničnih preskušanjih

Indikacija	Število bolnikov ³		Mediana dolžina spremljanja bolnikov (tedni) ⁴		≥ 3 kratnik ZMN		≥ 5 kratnik ZMN	
	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab
Revmatoidni artritis ¹	375	1.087	58,1	58,3	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Crohnova bolezen ²	324	1.034	53,7	54,0	2,2 %	4,9 %	0,0 %	1,5 %
Pediatrična Crohnova bolezen	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 %
Pediatrični ulcerozni kolitis	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7 %	N/A	1,7 %
Ankilozirajoči spondilitis	76	275	24,1	101,9	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %
Psoriatični artritis	98	191	18,1	39,1	0,0 %	6,8 %	0,0 %	2,1 %
Psorijaza s plaki	281	1.175	16,1	50,1	0,4 %	7,7 %	0,0 %	3,4 %

- 1 Bolniki iz placebo skupine so prejeli metotreksat, medtem ko so bolniki iz infliksimabove skupine prejeli tako infliksimab kot metotreksat.
- 2 V dveh preskušanjih tretje faze pri Crohnovi bolezni, ACCENT I in ACCENT II, so bolniki iz placebo skupine na začetku obeh študij prejeli začetni odmerek infliksimaba 5 mg/kg, v fazi vzdrževalnega zdravljenja pa so prejeli placebo. Bolniki, ki so jih naključno razporedili v skupino za vzdrževalno zdravljenje s placebom in so potem prešli v skupino za zdravljenje z infliksimabom, so bili pri analizi ALT vključeni v infliksimabovo skupino. V preskušanju IIIb faze SONIC pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, so bolniki iz placebo skupine, poleg placebo infuzij infliksimaba, prejeli kot kontrolno učinkovino AZA v odmerku 2,5 mg/kg na dan.
- 3 Število bolnikov, pri katerih so ovrednotili vrednost ALT.
- 4 Mediana dolžine spremljanja bolnikov je bila določena samo z upoštevanjem zdravljenih bolnikov.

Protitelesa proti celičnemu jedru (ANA-anticelular antibodies)/protitelesa proti dvojnoveržni DNA (dsDNA)

Približno polovica bolnikov, zdravljenih z infliksimabom v kliničnih študijah, ki so imeli na začetku negativen izvid na ANA, je imelo med študijo pozitiven izvid na ANA, v primerjavi s približno eno petino bolnikov, ki so prejeli placebo. Protitelesa anti-dsDNA so na novo ugotovili pri približno 17 % bolnikov, zdravljenih z infliksimabom, v primerjavi z 0 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Ob zadnji oceni je bilo 57 % bolnikov, zdravljenih z infliksimabom, še vedno pozitivnih na anti-dsDNA. Poročila o pojavu lupusa in lupusu podobnih sindromov, pa so še vedno občasna (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Bolniki z juvenilnim revmatoidnim artritisom

Infliksimab so proučevali v preskušanju pri 120 bolnikih (razpon starosti od 4 do 17 let), ki so imeli aktivni juvenilni revmatoidni artritis kljub zdravljenju z metotreksatom. Ti bolniki so prejeli uvodno shemo iz treh odmerkov infliksimaba 3 mg/kg oziroma 6 mg/kg (v tednih 0, 2 in 6 oziroma v tednih 14, 16 in 20), potem pa je sledilo vzdrževalno zdravljenje na vsakih 8 tednov, v kombinaciji z metotreksatom.

Z infuzijo povezane reakcije

Z infuzijo povezane reakcije so se pojavile pri 35 % bolnikov z juvenilnim revmatoidnim artritisom, ki so prejeli odmerek 3 mg/kg, v primerjavi s 17,5 % tistih, ki so prejeli odmerek 6 mg/kg. V skupini, ki je infliksimab prejela v odmerku 3 mg/kg, so imeli 4 od 60-tih bolnikov resno z infuzijo

povezано reakcijo, pri 3 pa so poročali o možni anafilaktični reakciji (od tega sta 2 sodili med resne z infuzijo povezane reakcije). V skupini, ki je zdravilo prejela v odmerku 6 mg/kg, pa sta imela 2 od 57-tih bolnikov resno z infuzijo povezano reakcijo in eden od njiju je morda imel anafilaktično reakcijo (glejte poglavje 4.4).

Imunogenost

Protitelesa proti infliksimabu so se pojavila pri 38 % bolnikov, ki so prejeli odmerek 3 mg/kg, v primerjavi z 12 % bolnikov, ki so prejeli odmerek 6 mg/kg. Titri protiteles v skupini, ki je prejela odmerek 3 mg/kg, so bili opazno višji kot v tisti, ki je prejela 6 mg/kg.

Okužbe

Okužbe so se pojavile pri 68 % (41/60) otrok, ki so prejeli infliksimab v odmerku 3 mg/kg v času 52 tednov, pri 65 % (37/57) otrok, ki so prejeli infliksimab v odmerku 6 mg/kg v času 38 tednov, in pri 47 % (28/60) otrok, ki so prejeli placebo v času 14 tednov (glejte poglavje 4.4).

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Naslednje neželene učinke so v preskušanju REACH prijavljali pogosteje pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo (glejte poglavje 5.1) kot pri odraslih bolnikih s Crohnovo boleznijo: anemija (10,7 %), kri v blatu (9,7 %), levkopenija (8,7 %), pordelost (8,7 %), virusne okužbe (7,8 %), nevtropenija (6,8 %), zlomi kosti (6,8 %), bakterijske okužbe (5,8 %), alergijske reakcije dihal (5,8 %). Druge posebnosti so obravnavane v nadaljevanju.

Z infuzijo povezane reakcije

V preskušanju REACH se je pri 17,5 % naključno razvrščenih bolnikov pojavila ena oziroma več z infuzijo povezanih reakcij. Ni bilo nobene resne z infuzijo povezane reakcije, dva preiskovanca v preskušanju REACH pa sta imela anafilaktično reakcijo, ki ni bila resna.

Imunogenost

Protitelesa na infliksimab so ugotovili pri 3 pediatričnih bolnikih (2,9 %).

Okužbe

V preskušanju REACH so o okužbah poročali pri 56,3 % randomiziranih preiskovancih, zdravljenih z infliksimabom. O okužbah so pogosteje poročali pri tistih preiskovancih, ki so prejeli infuzije na vsakih 8 tednov, kot pa pri tistih, ki so jih prejeli na vsakih 12 tednov (73,6 % prvih in 38,0 % drugih). O resnih okužbah so poročali pri 3 preiskovancih iz skupine, ki je infuzije za vzdrževalno zdravljenje prejela na vsakih 8 tednov, in pri 4 preiskovancih iz skupine, ki je te infuzije prejela na vsakih 12 tednov. Najpogosteje prijavljene okužbe so bile okužbe zgornjih dihal in faringitis, medtem ko je bila najpogosteje prijavljena resna okužba absces. Poročali so tudi o treh primerih pljučnice (v enem primeru je šlo za resno pljučnico) in dveh primerih herpes zostra (noben od njiju ni bil resen).

Pediatrični bolniki z ulceroznim kolitisom

Neželeni učinki, o katerih so poročali v preskušanju pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom (C0168T72), so bili večinoma v skladu z neželenimi učinki, o katerih so poročali v študijah pri odraslih bolnikih z ulceroznim kolitisom (ACT 1 in ACT 2). V preskušanju C0168T72 so bili najpogostejši neželeni učinki okužba zgornjih dihal, faringitis, bolečine v trebuhu, zvišana telesna temperatura in glavobol. Najpogostejši neželeni učinek je bil poslabšanje ulceroznega kolitisa, pogostnost katerega je bila večja pri bolnikih, ki so zdravilo prejeli na 12 tednov, kot pri bolnikih, ki so zdravilo prejeli na 8 tednov.

Z infuzijo povezane reakcije

Skupaj se je ena ali več infuzijskih reakcij pojavilo pri 8 (13,3 %) od 60 zdravljenih bolnikov in sicer pri 4 od 22 (18,2 %) v skupini, ki je dobivala vzdrževalno zdravljenje na 8 tednov, in pri 3 od 23 (13,0 %) v skupini, ki je dobivala vzdrževalno zdravljenje na 12 tednov. Resnih infuzijskih reakcij ni bilo. Vse infuzijske reakcije so bile blage ali zmerne.

Imunogenost

Protitelesa proti infliksimabu so v obdobju do konca 54. tedna ugotovili pri 4 (7,7 %) bolnikih.

Okužbe

O okužbah so v preskušanju C0168T72 poročali pri 31 (51,7 %) od 60 zdravljenih bolnikov in 22 (36,7 %) jih je potrebovalo peroralno ali parenteralno protimikrobno zdravljenje. Delež bolnikov z okužbami je bil v preskušanju C0168T72 podoben kot v študiji Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih (REACH), a večji od deleža v študijah ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih (ACT 1 in ACT 2). Celotna incidenca okužb v preskušanju C0168T72 je bila 13/22 (59 %) v skupini, ki je dobivala vzdrževalno zdravljenje na 8 tednov, in 14/23 (60,9 %) v skupini, ki je dobivala vzdrževalno zdravljenje na 12 tednov. Okužba zgornjih dihal (7/60 [12 %]) in faringitis (5/60 [8 %]) sta bili najpogostejše zabeleženi okužbi dihal. O resnih okužbah so poročali pri 12 % (7/60) vseh zdravljenih bolnikov.

V tej študiji je bilo več bolnikov v starostni skupini od 12 do 17 let (45/60 [75,0 %]) kot v starostni skupini od 6 do 11 let (15/60 [25,0 %]). Število bolnikov v vsaki podskupini je sicer premajhno, da bi dopuščalo dokončne sklepe o vplivu starosti na varnost zdravljenja, vendar pa sta bila deleža bolnikov z resnimi neželenimi učinki in s prekinitvijo zdravljenja zaradi neželenih učinkov v mlajši starostni skupini večja kot v starejši. V mlajši starostni skupini je bil večji tudi delež bolnikov z okužbami, toda kar zadeva resne okužbe, sta bila deleža v obeh starostnih skupinah podobna. Celotni delež neželenih učinkov in infuzijskih reakcij je bil v starostni skupini od 6 do 11 let podoben kot v starostni skupini od 12 do 17 let.

Izkušnje iz obdobja trženja

Med spontano prijavljenimi resnimi neželenimi učinki v okviru izkušenj z uporabo infliksimaba iz obdobja trženja pri pediatričnih bolnikih so bili tudi malignomi, vključno s T-celičnimi limfomi jeter in vranice, prehodno nenormalnimi izvidi jetrnih encimov, lupusu podobnimi sindromi in pozitivnimi izvidi na avtoprotitelesa (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Druge posebne skupine bolnikov

Starejši

V kliničnih študijah revmatoidnega artritisa je bila pri bolnikih, ki so se zdravili z infliksimabom in metotreksatom ter so bili stari 65 let ali več, incidenca resnih okužb večja (11,3 %) kot pri tistih, ki so bili mlajši od 65 let (4,6 %). Pri bolnikih, zdravljenih samo z metotreksatom in starih 65 let ali več, je bila incidenca resnih okužb 5,2 % v primerjavi z 2,7 % pri mlajših od 65 let (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja. Uporabljeni so bili enkratni odmerki infliksimaba do 20 mg/kg in ti niso povzročili toksičnih učinkov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci tumorje-nekrotizirajočega faktor alfa (TNF $_{\alpha}$), oznaka ATC: L04AB02

Zdravilo Inflectra je biološko podobno zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <http://www.ema.europa.eu>.

Mehanizem delovanja

Infliksimab je himerno človeško-glodalsko monoklonsko protitelo, ki se z veliko afiniteto veže tako na topne kot na transmembranske oblike TNF $_{\alpha}$, ne pa tudi na limfotoksin α (TNF $_{\beta}$).

Farmakodinamični učinki

Številni različni biološki testi *in vitro* so pokazali, da infliksimab zavira delovanje TNF $_{\alpha}$. Infliksimab je preprečil razvoj poliartritisa pri transgenskih miših, pri katerih ta bolezen nastopi kot posledica konstitucijske ekspresije humanega TNF $_{\alpha}$. Če so ga dali kmalu po nastopu bolezni, je celo omogočil celjenje erozij sklepov. *In vivo* infliksimab hitro tvori stabilne komplekse s humanim TNF $_{\alpha}$, ta proces pa poteka vzporedno z izgubo biološke aktivnosti TNF $_{\alpha}$.

V sklepih bolnikov z revmatoidnim artritisom so ugotavljali povečano koncentracijo TNF $_{\alpha}$ in ta je bila v korelaciji s povečano aktivnostjo bolezni. Pri revmatoidnem artritisu je zdravljenje z infliksimabom zmanjšalo infiltracijo vnetnih celic v vnete dele sklepov, pa tudi ekspresijo molekul, ki sodelujejo pri celični adheziji, kemotaksi in razgradnji tkiva. Po zdravljenju z infliksimabom se je pri bolnikih zmanjšala serumska koncentracija interleukina 6 (IL-6) in C-reaktivnega proteina (CRP) in zvišal nivo hemoglobina pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki imajo ta nivo sicer znižan, v primerjavi z izhodiščno vrednostjo. Ne število limfocitov v periferni krvi ne njihov proliferacijski odziv na mitogeno stimulacijo *in vitro* se pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, nista bistveno zmanjšala v primerjavi s celicami nezdravljenih bolnikov. Pri bolnikih s psoriazo je zdravljenje z infliksimabom povzročilo zmanjšanje vnetja v epidermisu in normalizacijo diferenciacije keratinocitov v psoriatičnih žariščih. Pri psoriatičnem artritisu je kratkotrajno zdravljenje z infliksimabom zmanjšalo število celic T in krvnih žil v sinovialni ovojnici in v psoriatično spremenjeni koži.

Histološka preiskava biopsijskih vzorcev kolona, odvzetih pred uporabo infliksimaba in 4 tedne po njej, je pokazala znatno zmanjšanje merljivega TNF $_{\alpha}$. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo je bilo zdravljenje z infliksimabom tudi povezano z znatnim zmanjšanjem običajno zvišane serumske koncentracije vnetnega pokazatelja CRP. Na celotno število levkocitov v periferni krvi je zdravilo pri bolnikih, ki so se zdravili z infliksimabom, vplivalo le minimalno, četudi so ugotavljali pomik števila limfocitov, monocitov in nevtrofilcev v smeri proti normalnim vrednostim. Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, niso opažali zmanjšanja proliferacijske odzivnosti mononuklearnih celic iz periferne krvi na različne dražljaje v primerjavi z nezdravljenimi bolniki. Prav tako niso opazili bistvenih sprememb v tvorbi citokinov v stimuliranih mononuklearnih celicah iz periferne krvi po zdravljenju z infliksimabom. Analiza mononuklearnih celic iz lamine proprie, dobljenih z biopsijo črevesne sluznice, je pokazala, da zdravljenje z infliksimabom povzroči zmanjšanje števila celic, ki lahko tvorijo TNF $_{\alpha}$ in interferon γ . Dodatne histološke študije so pokazale, da zdravljenje z infliksimabom zmanjša potovanje vnetnih celic v prizadete predele črevesja in prisotnost pokazateljev vnetja na teh mestih. Pri bolnikih, ki so se zdravili z infliksimabom, so v endoskopskih študijah opazili znake celjenja črevesne sluznice.

Klinična učinkovitost in varnost

Revmatoidni artritis pri odraslih bolnikih

Učinkovitost infliksimaba so ocenjevali v dveh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih osrednjih preskušanjih: ATTRACT in ASPIRE. V obeh študijah je bilo dovoljeno sočasno jemanje stalnih odmerkov folne kisline, peroralnih kortikosteroidov (≤ 10 mg/dan) in/ali nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID).

Primarni cilji študije so bili zmanjšanje znakov in simptomov bolezni, kar so ocenjevali po merilih Ameriškega revmatološkega združenja (ACR-American College of Rheumatology criteria) (ACR 20 za ATTRACT, mejna vrednost ACR-N za ASPIRE), preprečevanje strukturne okvare sklepov in izboljšanje njihove funkcije. Zmanjšanje znakov in simptomov so opredelili kot najmanj 20 % izboljšanje (ACR 20) števila bolečih in oteklih sklepov ter 3 od naslednjih 5 meril: (1) zdravnikove splošne ocene, (2) bolnikove splošne ocene, (3) merila funkcionalne prizadetosti/neprizadetosti, (4) vizualne analogne lestvice bolečine in (5) hitrosti sedimentacije eritrocitov ali C-reaktivnega proteina. ACR-N temelji na istih merilih kot ACR 20, kar se izračuna z upoštevanjem najmanjšega odstotnega izboljšanja števila oteklih sklepov, števila bolečih sklepov in mediane vrednosti preostalih 5 komponent odziva ACR. Strukturne okvare sklepov (erozije in zožitev sklepne špranje) tako na rokah kot na stopalih so merili na podlagi spremembe skupnega rezultata po metodi van der Heijde, modificirani po Sharpu (0 - 440) glede na začetne vrednosti. Vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja (HAQ-Health Assessment Questionnaire, lestvica 0 - 3) so uporabljali za merjenje povprečne spremembe vrednosti za funkcijo sklepov s časom, v primerjavi z začetnimi vrednostmi.

V študiji ATTRACT so ocenjevali odziv v 30., 54. in 102. tednu v s placebom kontrolirani študiji, opravljeni pri 428 bolnikih, ki so imeli aktiven revmatoidni artritis kljub zdravljenju z metotreksatom. Približno 50 % teh bolnikov je bilo v funkcijskem razredu III. Bolniki so prejeli bodisi placebo, infliksimab v odmerku 3 mg/kg ali infliksimab v odmerku 10 mg/kg v tednih 0, 2 in 6, potem pa na vsake 4 tedne do 8 tednov. Vsi bolniki so prejeli stalne odmerke metotreksata (mediani odmerek 15 mg/teden) že 6 mesecev pred vključitvijo v študijo in ves čas študije.

Rezultati za 54. teden (za ACR 20, skupni rezultat po metodi van der Heijde, modificirani po Sharpu in HAQ) so prikazani v Preglednici 3. Izrazitejši klinični odziv (ACR 50 in ACR 70) so v 30. in 54. tednu opazili v vseh skupinah, ki so prejemale infliksimab, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli le metotreksat.

V 54. tednu so v vseh skupinah, ki so prejemale infliksimab, ugotavljali zmanjšanje hitrosti napredovanja strukturne okvare sklepov (erozije in zožitev sklepne špranje) (Preglednica 3).

Učinki, ki so jih opazili v 54. tednu zdravljenja, so bili še vedno prisotni tudi v 102. tednu. Ker pa je več bolnikov prenehalo z zdravljenjem, ni mogoča natančna ocena razlike med učinkovanjem infliksimaba in samega metotreksata.

Preglednica 3
Učinki na ACR 20, strukturno okvaro sklepov in funkcijo sklepov v 54. tednu, študija
ATTRACT

	kontrolna skupina ^a	infliksimab ^b				skupaj za infliksimab ^b
		3 mg/kg na 8 tednov	3 mg/kg na 4 tedne	10 mg/kg na 8 tednov	10 mg/kg na 4 tedne	
bolniki z odzivom ACR 20/ pregledani bolniki (%)	15/88 (17 %)	36/86 (42 %)	41/86 (48 %)	51/87 (59 %)	48/81 (59 %)	176/340 (52 %)
skupni rezultat ^d (po metodi van der Heijde, modificirani po Sharpu)						
sprememba glede na začetno vrednost (srednja vr. ± SD ^e)	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
mediana ^c (interkvartilni razmik)	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)
bolniki brez poslabšanja/ pregledani bolniki (%) ^c	13/64 (20 %)	34/71 (48 %)	35/71 (49 %)	37/77 (48 %)	44/66 (67 %)	150/285 (53 %)
spreminjanje HAQ glede na začetno vrednost s časom ^e (pregledani bolniki)						
srednja vr. ± SD ^e	87	86	85	87	81	339
	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

a Kontrolna skupina: Vsi bolniki so imeli aktivni revmatoidni artritis kljub zdravljenju s stalnimi odmerki metotreksata že 6 mesecev pred vključitvijo v študijo; te odmerke so prejeli še naprej ves čas študije. Sočasna uporaba stalnih odmerkov peroralnih kortikosteroidov (≤ 10 mg/dan) in/ali NSAID je bila dovoljena, bolniki pa so prejeli tudi dodatke folata.

b Vsi odmerki infliksimaba so bili v kombinaciji z metotreksatom in folatom, nekaj tudi s kortikosteroidi in/ali NSAID.

c $p < 0,001$ za vsako od skupin, ki so prejemale infliksimab, v primerjavi s kontrolno skupino

d večje vrednosti pomenijo večjo okvaro sklepov

e vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja (HAQ): višje vrednosti pomenijo manjšo okvaro funkcije

V študiji ASPIRE so ovrednotili odzive v 54. tednu pri 1.004 bolnikih z zgodnjim (trajanje bolezni ≤ 3 let, mediana vrednost 0,6 let) aktivnim revmatoidnim artritisom (mediana števila oteklih sklepov je bila 19 in mediana števila bolečih sklepov 31), ki še niso prejeli metotreksata. Vsi bolniki so prejeli metotreksat (optimirano 20 mg/teden do 8. tedna) in bodisi placebo ali 3 mg/kg ali 6 mg/kg infliksimaba v tednih 0, 2 in 6 in potem na vsakih 8 tednov. Rezultati za 54. teden so prikazani v Preglednici 4.

Po 54 tednih zdravljenja so oba odmerka infliksimaba in metotreksat povzročili statistično značilno večje izboljšanje znakov in simptomov v primerjavi s samim metotreksatom, kar so merili z odstotkom bolnikov, ki so dosegli odzive ACR 20, 50 in 70.

V študiji ASPIRE je imelo več kot 90 % bolnikov najmanj dve uporabni rentgenski sliki. V skupinah, ki sta prejeli infliksimab in metotreksat, so opazili zmanjšanje hitrosti napredovanja strukturne poškodbe v 30. in 54. tednu v primerjavi s samim metotreksatom.

Preglednica 4

Učinki na ACRn, strukturno poškodbo sklepov in funkcijo sklepov v 54. tednu, ASPIRE

	infliksimab + MTX			
	placebo + MTX	3 mg/kg	6 mg/kg	kombinirano
Randomizirani preiskovanci	282	359	363	722
Odstotek izboljšanja ACR				
Srednja vrednost ± SD ^a	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Sprememba z začetne vrednosti za skupni rezultat po metodi van der Heijde, modificirani po Sharpu ^b				
Srednja vrednost ± SD ^a	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Mediana	0,43	0,00	0,00	0,00
Izboljšanje z začetne vrednosti za HAQ -časovno povprečje od 30. do 54. tedna ^c				
Srednja vrednost ± SD ^d	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

a p < 0,001 za vsako terapevtsko skupino, ki je prejela infliksimab, v primerjavi s kontrolno skupino

b večje vrednosti pomenijo večjo okvaro sklepov

c HAQ = vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja; večje vrednosti pomenijo manjšo okvaro sklepov

d p = 0,030 in < 0,001 za terapevtski skupini, ki sta prejeli 3 mg/kg in 6 mg/kg v primerjavi s placebom + MTX

Podatki, ki govorijo v prid titraciji odmerka pri revmatoidnem artritisu, so bili zbrani v študijah ATTRACT, ASPIRE in START. Študija START je bila randomizirana, multicentrična, dvojno slepa študija varnosti zdravila pri vzporednih skupinah in je imela tri krake. V enem kraku študije (skupina 2, n = 329) so bolnikom z nezadostnim odzivom na zdravilo omogočili titracijo tj. povečevanje odmerka v korakih po 1,5 mg/kg, od 3 do največ 9 mg/kg. Pri večini (67 %) teh bolnikov ni bila potrebna nikakršna titracija odmerka, med tistimi, pri katerih pa je bila titracija odmerka potrebna, jih je kar 80 % doseglo klinični odziv in večina njih (64 %) je potrebovala le eno prilagoditev odmerka za 1,5 mg/kg.

Crohnova bolezen pri odraslih bolnikih

Začetno zdravljenje pri zmerno do močno aktivni Crohnovi bolezni

Učinkovitost infliksimaba v enkratnem odmerku so ocenjevali pri 108 bolnikih z aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI] ≥ 220 ≤ 400) v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji odziva na različne odmerke zdravila. 27 od teh 108 bolnikov so zdravili s priporočenim odmerkom infliksimaba 5 mg/kg. Predhodno konvencionalno zdravljenje je bilo pri vseh teh bolnikih neučinkovito. Sočasno jemanje stalnih odmerkov konvencionalnih zdravil je bilo dovoljeno in 92 % bolnikov je med študijo še naprej prejelo to terapijo.

Primarni cilj študije je bil odstotek bolnikov s kliničnim odzivom, opredeljenim kot zmanjšanje CDAI za ≥ 70 točk od izhodiščne vrednosti ob pregledu v 4. tednu zdravljenja, z nespremenjeno potrebo po zdravljenju ali operativnih posegih za zdravljenje Crohnove bolezni. Bolnike z odzivom v 4. tednu so spremljali do 12. tedna. Sekundarna cilja študije sta bila odstotek bolnikov v klinični remisiji v 4. tednu (CDAI < 150) in klinični odziv po času.

V 4. tednu so po enkratnem odmerku pri 22 od 27 bolnikov (81 %), zdravljenih z infliksimabom v odmerku 5 mg/kg, dosegli klinični odziv na zdravljenje, v primerjavi s 4 bolniki od 25 (16 %), ki so prejeli placebo (p < 0,001). Prav tako so v 4. tednu pri 13 od 27 bolnikov (48 %), zdravljenih z infliksimabom, dosegli klinično remisijo (CDAI < 150), v primerjavi z 1 od 25 bolnikov (4 %), ki so prejeli placebo. Klinični odziv na zdravljenje so ugotavljali v roku 2 tednov, največji odziv pa po 4 tednih. Pri zadnjem pregledu v 12. tednu je 13 od 27 bolnikov (48 %), zdravljenih z infliksimabom, še vedno kazalo klinični odziv na zdravljenje.

Vzdrževalno zdravljenje pri zmerno do močno aktivni Crohnovi bolezni pri odraslih bolnikih
 Učinkovitost večkratnih infuzij infliksimaba so ocenjevali v enoletni klinični študiji (ACCENT I). Skupaj 573 bolnikov z zmerno do hudo aktivno Crohnovo boleznijo (CDAI $\geq 220 \leq 400$) je prejelo enkratno infuzijo odmerka 5 mg/kg v tednu 0. Pri 178 od 580 v študijo vključenih bolnikov (30,7 %) so ugotovili hudo obliko bolezni (ocena CDAI > 300 in sočasna uporaba kortikosteroidov in /ali imunosupresivov), kar ustreza populaciji, opredeljeni v indikacijah (glejte poglavje 4.1). V drugem tednu zdravljenja so pri vseh bolnikih ocenili klinični odziv in jih naključno razvrstili v eno od 3 terapevtskih skupin: skupino za vzdrževalno zdravljenje s placebom, skupino za vzdrževalno zdravljenje z odmerkom 5 mg/kg in skupino za vzdrževalno zdravljenje z odmerkom 10 mg/kg. Vse 3 skupine so prejele večkratne infuzije zdravila v 2. tednu in 6. tednu zdravljenja, kasneje pa na vsakih 8 tednov.

Od 573 randomiziranih bolnikov jih je 335 (58 %) doseglo klinični odziv že v 2. tednu. Ti bolniki so bili razvrščeni v skupino z odzivom v 2. tednu zdravljenja in so bili vključeni v primarno analizo (glejte Preglednico 5). Med bolniki, uvrščenimi v skupino brez odziva v 2. tednu, pa jih je 32 % (26/81) iz skupine za vzdrževalno zdravljenje s placebom in 42 % (68/163) iz skupine za prejemanje infliksimaba doseglo klinični odziv v 6. tednu. Potem ni bilo več nobene razlike med skupinama glede števila bolnikov s poznim odzivom.

Druga dva primarna končna rezultata sta bila: odstotek bolnikov v klinični remisiji (CDAI < 150) v 30. tednu in čas do izginotja odziva na zdravilo v obdobju do 54. tedna. Zmanjševanje odmerka kortikosteroida je bilo dovoljeno po 6. tednu.

Preglednica 5
Učinki na stopnjo odziva in ponovitev bolezni pri bolnikih; podatki iz študije ACCENT I
(bolniki z odzivom v 2. tednu)

	ACCENT I (bolniki z odzivom v 2. tednu)		
	% bolnikov		
	Vzdrževalno zdravljenje s placebom (n = 110)	Vzdrževalno zdravljenje z infliksimabom 5 mg/kg (n = 113) (p vrednost)	Vzdrževalno zdravljenje z infliksimabom 10 mg/kg (n = 112) (p vrednost)
Mediana vrednost časa do izginotja odziva v obdobju do 54. Tedna	19 tednov	38 tednov (0,002)	> 54 tednov (< 0,001)
30. teden			
Klinični odziv ^a	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Klinična remisija	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Remisija brez jemanja steroidov	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
54. teden			
Klinični odziv ^a	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Klinična remisija	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Ohranjena remisija brez jemanja steroidov ^b	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

a Zmanjšanje CDAI na ≥ 25 % oziroma ≥ 70 točk.

b CDAI < 150 tako v 30. tednu kot v 54. tednu, brez prejemanja kortikosteroidov v 3 mesecih pred 54. tednom pri bolnikih, ki so prejeli kortikosteroide na začetku študije

Od 14. tedna naprej so bolnikom, ki so se najprej dobro odzvali na zdravljenje, vendar je potem njihov klinični odziv izzvenel, dovolili prehod na odmerek infliksimaba, ki je bil za 5 mg/kg večji od odmerka, za katerega so bili prvotno randomizirani. Kar 89 % (50/56) bolnikov, pri katerih je klinični odziv izzvenel ob vzdrževalnem zdravljenju z infliksimabom v odmerku 5 mg/kg po 14. tednu, se je odzvalo na zdravljenje z infliksimabom v odmerku 10 mg/kg.

V obeh skupinah za vzdrževalno zdravljenje z infliksimabom so opazili izboljšanje kriterijev kakovosti življenja in zmanjšanje z boleznijo povezanih hospitalizacij ali uporabo kortikosteroidov v primerjavi s skupino za vzdrževalno zdravljenje s placebom v 30. in 54. tednu.

Uporabo infliksimaba z ali brez AZA so ovrednotili v randomizirani, dvojno slepi študiji s kontrolno učinkovino (SONIC) pri 508 odraslih bolnikih z zmerno do hudo obliko Crohnove bolezni (CDAI $\geq 220 \leq 450$), ki pred tem niso še nikoli prejeli bioloških zdravil ali imunosupresivov in je bila pri njih mediana vrednost trajanja bolezni 2,3 leta. Na začetku študije je 27,4 % bolnikov prejelo sistemske kortikosteroide, 14,2 % bolnikov je prejelo budezonid in 54,3 % bolnikov je prejelo spojine 5-ASA. Bolnike so randomizirali v skupine, da so prejeli bodisi AZA v monoterapiji, infliksimab v monoterapiji, ali pa infliksimab in AZA v kombinirani terapiji. Infliksimab so bolniki prejeli v odmerku 5 mg/kg v tednih 0, 2 in 6 ter nato na vsakih 8 tednov. AZA so bolniki prejeli v odmerku 2,5 mg/kg na dan.

Primarni končni opazovani dogodek študije je bila klinična remisija bolezni brez jemanja kortikosteroidov v 26. tednu, ki je bila opredeljena z bolniki v klinični remisiji (vrednost CDAI < 150), ki najmanj 3 tedne niso jemali peroralnih sistemskih kortikosteroidov (prednizona oziroma njemu enakovrednih kortikosteroidov) ali budezonida v odmerku > 6 mg/dan. Rezultati študije so podani v Preglednici 6. Odstotki bolnikov z zacelitvijo sluznice v 26. tednu so bili statistično značilno večji v skupini, ki je prejela kombinacijo infliksimaba in AZA (43,9 %, $p < 0,001$), in v skupini, ki je prejela infliksimab v monoterapiji (30,1 %, $p = 0,023$), kot pa v skupini, ki je prejela AZA v monoterapiji (16,5 %).

Preglednica 6
Odstotek bolnikov, ki so dosegli klinično remisijo brez jemanja kortikosteroidov v 26. tednu, SONIC

	AZA v monoterapiji	infliksimab v monoterapiji	infliksimab + AZA v kombinirani terapiji
26. teden			
vsi randomizirani bolniki	30,0 % (51/170)	44,4 % (75/169) ($p = 0,006$)*	56,8 % (96/169) ($p < 0,001$)*

* P vrednosti predstavljajo vsako skupino, zdravljeno z infliksimabom, v primerjavi z monoterapijo z AZA.

Podobne trende pri doseganju klinične remisije brez jemanja kortikosteroidov so opazili tudi v 50. tednu, poleg tega pa so pri uporabi infliksimaba opazili še izboljšanje kakovosti življenja, merjene z vprašalnikom IBDQ.

Začetno zdravljenje pri aktivni Crohnovi bolezni s fistulami

Učinkovitost zdravila so ocenjevali tudi v randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji pri 94 bolnikih s Crohnovo boleznijo s fistulami, ki so trajale najmanj 3 mesece. 31 bolnikov je prejelo infliksimab v odmerku 5 mg/kg. Približno 93 % teh bolnikov je pred tem prejelo antibiotike ali zdravila za zaviranje imunske odzivnosti.

Sočasna uporaba stalnih odmerkov konvencionalnih zdravil je bila dovoljena in 83 % bolnikov je še naprej prejelo vsaj eno od teh terapij. Bolniki so prejeli tri odmerke bodisi placeba ali infliksimaba na začetku, po 2 tednih in po 6 tednih. Spremljali so jih do 26 tednov. Primarni cilj študije je bil odstotek bolnikov s kliničnim odzivom, ki je bil opredeljen kot ≥ 50 % zmanjšanje števila aktivnih fistul, iz katerih je ob rahlem pritisku iztekala črevesna vsebina, ob najmanj dveh zaporednih pregledih (v presledku 4 tednov) v primerjavi z izhodiščnim številom, brez povečanja odmerka zdravil ali potrebe po operaciji za zdravljenje Crohnove bolezni.

Klinični odziv so dosegli pri 21 od 31 (68 %) bolnikov, zdravljenih z infliksimabom v odmerku 5 mg/kg, v primerjavi z 8 od 31 (26 %) bolnikov, ki so prejeli placebo ($p = 0,002$). Mediani čas do nastopa odziva v skupini, zdravljeni z infliksimabom, je bil 2 tedna. Mediano trajanje odziva je bilo 12 tednov. Dodatno so pri 55 % bolnikov zdravljenih z infliksimabom dosegli zapiranje vseh fistul, v primerjavi s 13 % bolnikov, ki so prejeli placebo ($p = 0,001$).

Vzdrževalno zdravljenje pri aktivni Crohnovi bolezni s fistulami

Učinkovitost večkratnih infuzij infliksimaba pri bolnikih s Crohnovo boleznijo s fistulami so raziskovali v enoletni klinični študiji (ACCENT II). Skupaj 306 bolnikov je prejelo 3 odmerke infliksimaba v odmerku 5 mg/kg na začetku, po 2 tednih in po 6 tednih. Na začetku je 87 % bolnikov imelo perianalne fistule, 14 % jih je imelo abdominalne fistule in 9 % rektovaginalne fistule. Mediana vrednost rezultata po CDAI je bila 180. V štirinajstem tednu zdravljenja so pri 282 bolnikih ocenili klinični odziv in jih naključno razvrstili v skupino zdravljeno s placebom ali skupino, ki je prejela infliksimab 5 mg/kg vsakih 8 tednov skupaj 46 tednov.

Pri bolnikih z odzivom v 14. tednu (195/282) so analizirali primarni končni rezultat, ki je bil čas od randomizacije do izginotja odziva (glejte Preglednico 7). Zmanjševanje odmerka kortikosteroida je bilo dovoljeno po 6. tednu.

Preglednica 7

Učinki na stopnjo odziva; podatki iz študije ACCENT II (bolniki z odzivom v 14. tednu)

	ACCENT II (bolniki z odzivom v 14. tednu)		
	Vzdrževalno zdravljenje s placebom (n = 99)	Vzdrževalno zdravljenje z infliksimabom (5 mg/kg) (n = 96)	p vrednost
Mediana vrednost časa do izginotja odziva v obdobju do 54. tedna	14 tednov	> 40 tednov	< 0,001
54. teden			
Odziv fistule (%) ^a	23,5	46,2	0,001
Popoln odziv fistule (%) ^b	19,4	36,3	0,009

a Zmanjšanje števila fistul z izcedkom za ≥ 50 % glede na stanje na začetku študije v obdobju ≥ 4 tednov

b Bolnik nima nobenih fistul z izcedkom

Od 22. tedna naprej so bolnikom, ki so se najprej dobro odzvali na zdravljenje, vendar je potem njihov klinični odziv izzvenel, dovolili prehod nazaj na aktivno zdravljenje na vsakih 8 tednov z odmerkom infliksimaba, ki je bil za 5 mg/kg večji od odmerka, za katerega so bili prvotno randomizirani. Med bolniki, ki so prejeli 5 mg/kg infliksimaba in zaradi fistul niso odgovorili na zdravljenje po 22 tednih, jih je 57 % (12/21) odgovorilo na ponovno zdravljenje z infliksimabom 10 mg/kg vsakih 8 tednov.

Ni bilo bistvene razlike med placebom in infliksimabom v odstotku bolnikov z ohranjenim zaprtjem vseh fistul do 54. tedna, za simptome, kot so proktalgija, abscesi in okužba sečil ali za število med zdravljenjem novonastalih fistul.

Vzdrževalno zdravljenje z infliksimabom na vsakih 8 tednov je bistveno zmanjšalo število z boleznijo povezanih hospitalizacij in kirurških posegov v primerjavi s placebom. Poleg tega so opazili tudi zmanjšanje uporabe kortikosteroidov in izboljšanje kakovosti življenja.

Ulcerozni kolitis pri odraslih bolnikih

Varnost in učinkovitost infliksimaba so ocenili v dveh randomiziranih, dvojno slepih in s placebom kontroliranih kliničnih študijah (ACT 1 in ACT 2) pri odraslih bolnikih z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12; delna endoskopska ocena ≥ 2), ki so se nezadostno odzvali na običajno zdravljenje [s peroralnimi kortikosteroidi, aminosalicilati in/ali imunomodulatorji (6-MP, AZA)]. Dovoljeni so bili sočasni stalni odmerki peroralnih aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulatorjev. V obeh študijah so bili bolniki randomizirani bodisi v skupino za placebo, skupino, ki je prejela 5 mg/kg infliksimaba, ali pa v skupino, ki je prejela 10 mg/kg infliksimaba v 0., 2., 6., 14. in 22. tednu in v ACT 1 v 30., 38. in 46. tednu. Zmanjševanje odmerka kortikosteroidov je bilo dovoljeno po 8. tednu.

Preglednica 8
Učinki na klinični odziv, klinično remisijo in celjenje sluznice v 8. in 30. tednu
Združeni podatki iz študij ACT 1 in ACT 2

	Placebo	Infliksimumab		Združeni podatki
		5 mg/kg	10 mg/kg	
Število randomiziranih preiskovancev	244	242	242	484
Odstotek preiskovancev s kliničnim odzivom in trajnejšim kliničnim odzivom				
Klinični odziv v 8. tednu ^a	33,2 %	66,9 %	65,3 %	66,1 %
Klinični odziv v 30. tednu	27,9 %	49,6 %	55,4 %	52,5 %
Trajnejši odziv (klinični odziv tako v 8. tednu kot v 30. tednu) ^a				
	19,3 %	45,0 %	49,6 %	47,3 %
Odstotek preiskovancev v klinični remisiji in trajnejši remisiji				
Klinična remisija v 8. tednu ^a	10,2 %	36,4 %	29,8 %	33,1 %
Klinična remisija v 30. tednu ^a	13,1 %	29,8 %	36,4 %	33,1 %
Trajnejša remisija (remisija tako v 8. tednu kot v 30. tednu) ^a				
	5,3 %	19,0 %	24,4 %	21,7 %
Odstotek preiskovancev s celjenjem sluznice				
Celjenje sluznice v 8. tednu ^a	32,4 %	61,2 %	60,3 %	60,7 %
Celjenje sluznice v 30. tednu ^a	27,5 %	48,3 %	52,9 %	50,6 %

a $p < 0,001$ za vsako skupino, ki se je zdravila z infliksimumabom, v primerjavi s placebom

Učinkovitost infliksimumaba do 54. tedna so ocenjevali v preskušanjih ACT 1.

V 54. tednu je 44,9 % bolnikov v (združeni) skupini, ki se je zdravila z infliksimumabom, kazalo klinični odziv, v primerjavi z 19,8 % v skupini, ki je prejela placebo ($p < 0,001$). Klinično remisijo in celjenje sluznice v 54. tednu so ugotovili pri večjem odstotku bolnikov v (združeni) skupini, ki se je zdravila z infliksimumabom, kot pa v skupini, ki je prejela placebo (34,6 % v primerjavi s 16,5 %; $p < 0,001$, in 46,1 % v primerjavi z 18,2 %; $p < 0,001$). Odstotki bolnikov s trajnejšim odzivom oziroma v trajnejši remisiji v 54. tednu so bili večji v (združeni) skupini, ki se je zdravila z infliksimumabom, kot v skupini, ki je prejela placebo (37,9 % v primerjavi s 14,0 %, $p < 0,001$; in 20,2 % v primerjavi s 6,6 %, $p < 0,001$).

V (združeni) skupini, ki se je zdravila z infliksimumabom, so pri večjem odstotku bolnikov lahko ukinali kortikosteroide ob ohranjeni klinični remisiji kot pri skupini, ki je prejela placebo, kar velja tako za 30. teden (22,3 % v primerjavi s 7,2 %, $p < 0,001$, združeni podatki iz preskušanj ACT 1 in ACT 2) kot za 54. teden (21,0 % v primerjavi z 8,9 %, $p = 0,022$, podatki iz preskušanja ACT 1).

Analiza združenih podatkov iz študij ACT 1 in ACT 2 ter njunih podaljšanj, ki je zajela obdobje od začetka vsake študije do konca 54. tedna študije, je pokazala zmanjšanje pogostnosti hospitalizacij in kirurških posegov zaradi ulceroznega kolitisa med zdravljenjem z infliksimumabom. V obeh terapevtskih skupinah, ki sta prejeli 5 mg/kg oziroma 10 mg/kg infliksimumaba, je bilo število hospitalizacij zaradi ulceroznega kolitisa bistveno manjše kot pa v skupini, ki je prejela placebo (srednje število hospitalizacij na 100 preiskovancev-let je znašalo 21 v skupini, ki je prejela 5 mg/kg infliksimumaba in 19 v skupini, ki je prejela 10 mg/kg infliksimumaba, medtem ko je v skupini za placebo znašalo kar 40; $p = 0,019$ in $p = 0,007$). Tudi število kirurških posegov zaradi ulceroznega kolitisa je bilo manjše v obeh terapevtskih skupinah, ki sta prejeli po 5 mg/kg oziroma 10 mg/kg infliksimumaba, kot pa v skupini, ki je prejela placebo (srednje število kirurških posegov na 100 preiskovancev-let je bilo 22 za 5 mg/kg infliksimumaba in 19 za 10 mg/kg infliksimumaba, v primerjavi s 34 za placebo; $p = 0,145$ in $p = 0,022$).

Podatke o odstotku preiskovancev, ki so jim opravili kolektomijo kadarkoli v času 54 tednov po prvi infuziji proučevanega zdravila iz študij ACT 1 in ACT 2 ter njihovih podaljšanj, so zbrali in jih združili. Ugotovili so, da je bilo treba v terapevtskih skupinah, ki sta prejeli po 5 mg/kg infliksimumaba (28/242 ali 11,6 % [nesignifikantno]) oziroma po 10 mg/kg infliksimumaba (18/242 ali 7,4 % [$p = 0,011$]) pri manjšem številu preiskovancev opraviti kolektomijo kot pa v skupini, ki je prejela placebo (36/244; 14,8 %).

Zmanjšanje incidence kolektomij so proučevali še v eni randomizirani, dvojno slepi študiji (C0168Y06) pri hospitaliziranih bolnikih (n = 45) z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom, ki se niso odzvali na zdravljenje z intravenskimi kortikosteroidi in so imeli zato večje tveganje, da bo pri njih potrebna kolektomija. V 3 mesecih infundiranja zdravila v okviru te študije je bilo pri bolnikih, ki so prejeli en sam odmerek infliksimaba 5 mg/kg, opravljenih bistveno manj kolektomij kot pri tistih, ki so prejeli placebo (29,2 % v primerjavi s 66,7 %, p = 0,017).

V študijah ACT 1 in ACT 2 je infliksimab tudi izboljšal kakovost življenja bolnikov, kar je bilo potrjeno s statistično značilnim izboljšanjem rezultata vprašalnika za oceno vnetnih bolezni črevesja IBDQ, ki je specifičen za to bolezen, in z izboljšanjem rezultatov generične kratke ankete SF-36 s 36 postavkami.

Ankilozirajoči spondilitis pri odraslih bolnikih

Učinkovitost in varnost infliksimaba so ocenjevali v dveh multicentričnih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah pri bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom (Bathov indeks aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa [BASDAI] ≥ 4 in indeks jakosti bolečin v hrbtenici ≥ 4 na lestvici od 1 do 10).

V prvi študiji (P01522), ki je vsebovala tudi 3-mesečno dvojno slepo fazo, je 70 bolnikov prejelo bodisi infliksimab v odmerku 5 mg/kg bodisi placebo v 0., 2. in 6. tednu (po 35 bolnikov v vsaki skupini). V 12. tednu so tudi pri bolnikih, ki so jemali placebo, opravili prehod na infliksimab v odmerku 5 mg/kg. Tega so bolniki potem prejeli na vsakih 6 tednov, do 54. tedna. Po prvem letu študije je skupaj 53 bolnikov nadaljevalo z odprtim podaljškom študije do 102. tedna.

V drugem preskušanju (ASSERT) so 279 bolnikov naključno razporedili bodisi v skupino, ki bo prejela placebo (1. skupina, n = 78), ali pa v skupino, ki bo prejela infliksimab v odmerku 5 mg/kg (2. skupina, n = 201) v 0., 2. in 6. tednu in kasneje na vsakih 6 tednov, do 24. tedna. Potem so vsi preiskovanci nadaljevali z jemanjem infliksimaba na vsakih 6 tednov, do 96. tedna. 1. skupina je prejela 5 mg/kg infliksimaba, v 2. skupini pa so od infuzije v 36. tednu vsi bolniki, ki so imeli BASDAI ≥ 3 pri 2 zaporednih obiskih, prejeli po 7,5 mg/kg infliksimaba na vsakih 6. tednov, do 96. tedna.

V študiji ASSERT so že v 2. tednu opazili izboljšanje znakov in simptomov bolezni. V 24. tednu je število bolnikov z odzivom ASAS 20 znašalo 15 od 78 (19 %) v skupini za placebo in 123 od 201 (61 %) v skupini, ki je prejela infliksimab v odmerku 5 mg/kg (p < 0,001). Skupaj 95 preiskovancev iz 2. skupine je nadaljevalo zdravljenje z jemanjem odmerka 5 mg/kg na vsakih 6 tednov. Čez 102 tedna se je z infliksimabom še vedno zdravilo 80 preiskovancev in od tega jih je imelo kar 71 (89 %) odziv ASAS 20.

V študiji P01522 so tudi opazili izboljšanje znakov in simptomov bolezni že v 2. tednu. V 12. tednu je bilo število bolnikov z odzivom BASDAI 50 v skupini za placebo 3 od 35 (9 %), v skupini, ki je prejela odmerek 5 mg/kg pa 20 od 35 (57 %) (p < 0,01). Skupaj 53 preiskovancev je nadaljevalo z jemanjem odmerka 5 mg/kg na vsakih 6 tednov. Čez 102 tedna se je 49 preiskovancev še vedno zdravilo z infliksimabom in od tega jih je imelo 30 (61 %) odziv BASDAI 50.

V obeh študijah sta se bistveno izboljšala telesno stanje bolnikov in kakovost njihovega življenja merjeno po lestvici BASFI, pa tudi telesna komponenta ocene po SF-36 je bila bistveno izboljšana.

Psoriatični artritis pri odraslih bolnikih

Učinkovitost in varnost zdravila so ocenjevali v dveh multicentričnih, dvojno slepih in s placebom kontroliranih študijah pri bolnikih z aktivnim psoriatičnim artritisom.

V prvi študiji (IMPACT) so proučevali učinkovitost in varnost infliksimaba pri 104 bolnikih z aktivnim poliartrikularnim psoriatičnim artritisom. Med 16-tedensko dvojno slepo fazo študije so

bolniki prejeli bodisi 5 mg/kg infliksimaba ali placebo v 0., 2., 6. in 14. tednu (52 bolnikov v vsaki skupini). Od 16. tedna naprej so bolniki, ki so prejeli placebo, prešli na jemanje infliksimaba in vsi bolniki so potem prejeli 5 mg/kg infliksimaba na vsakih 8 tednov, do 46. tedna. Po prvem letu študije je 78 bolnikov nadaljevalo z odprtim podaljškom študije do 98. tedna.

V drugem preskušanju (IMPACT 2) so proučevali učinkovitost in varnost infliksimaba pri 200 bolnikih z aktivnim psoriatičnim artritisom (≥ 5 oteklih sklepov in ≥ 5 bolečih sklepov). 46 % bolnikov je zdravljenje nadaljevalo s stalnimi odmerki metotreksata (≤ 25 mg/teden). V 24-tedenski dvojno slepi fazi študije so bolniki prejeli bodisi 5 mg/kg infliksimaba ali pa placebo v 0., 2., 6., 14. in 22. tednu (100 bolnikov v vsaki skupini). V 16. tednu je 47 bolnikov na placebo z < 10 % izboljšanjem stanja glede na začetek študije - tako glede števila oteklih kot bolečih sklepov - prešlo na uvedbo infliksimaba (zgodnji umik). V 24. tednu so vsi s placebom zdravljeni bolniki prešli na uvajanje infliksimaba. Odmerjanje zdravila se je potem nadaljevalo do 46. tedna za vse bolnike.

Ključni izsledki o učinkovitosti zdravila iz študij IMPACT in IMPACT 2 so prikazani v spodnji Preglednici 9:

Preglednica 9
Učinki na ACR in PASI v študijah IMPACT in IMPACT 2

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

* Analiza namere zdravljenja (ITT), v kateri so preiskovance brez nekaterih podatkov šteli med neodzivne bolnike

a Podatki za 98. teden iz študije IMPACT vključujejo seštevke bolnikov, ki so prešli s placeba na infliksimab, in tiste bolnike na infliksimabu, ki so jih vključili v odprt podaljšek študije.

b Z upoštevanjem bolnikov s PASI $\geq 2,5$ na začetku študije IMPACT in tistih s psoriatično prizadetostjo kože ≥ 3 % BSA na začetku študije IMPACT 2

** Odziv PASI 75 iz študije IMPACT ni vključen zaradi majhnega števila N; $p < 0,001$ za infliksimab v primerjavi s placebom v 24. tednu v študiji IMPACT 2

V študijah IMPACT in IMPACT 2 so opazili klinični odziv že v 2. tednu, ohranjen pa je bil tudi še v 98. tednu in 54. tednu. Učinkovitost so dokazali z ali brez sočasne uporabe metotreksata. Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, so opazili zmanjšanje parametrov znakov periferne aktivnosti psoriatičnega artritisa (npr. število oteklih sklepov, število bolečih ali občutljivih sklepov, daktilitis in entezopatije).

Spremembe na rentgenskih slikah so ocenjevali v študiji IMPACT 2. Na začetku študije ter v 24. in 54. tednu so posneli rentgenske slike dlani in stopal. Zdravljenje z infliksimabom je zmanjšalo hitrost napredovanja okvare perifernih sklepov v primerjavi s placebom v 24. tednu kot primarni končni rezultat, merjeno kot sprememba celotne vrednosti modificiranega rezultata vdH-S glede na stanje na začetku študije (v skupini za placebo je znašala srednja vrednost \pm SD $0,82 \pm 2,62$, v primerjavi z $-0,70 \pm 2,53$ za skupino, ki je prejela infliksimab; $p < 0,001$). V skupini za prejemanje infliksimaba pa je ostala srednja vrednost spremembe skupnega modificiranega rezultata vdH-S pod vrednostjo 0 v časovni točki 54. tedna.

Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, so ugotovili bistveno izboljšanje funkcije sklepov, kar so ocenjevali z vprašalnikom HAQ. Ugotovili so tudi bistveno izboljšanje kakovosti življenja v zvezi z zdravjem, kar so merili na podlagi delnih ocen, to je seštevka za telesne in duševne komponente SF-36 v študiji IMPACT 2.

Psoriaza pri odraslih bolnikih

Učinkovitost infliksimaba so ocenjevali v dveh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih študijah: SPIRIT in EXPRESS. Bolniki v obeh študijah so imeli psoriazo s plaki (telesna površina [BSA] ≥ 10 % in indeks površine in jakosti psoriaze [PASI] ≥ 12). Primarni končni rezultat v obeh študijah je bil odstotek bolnikov, ki so dosegli ≥ 75 % izboljšanje ocene PASI od začetne vrednosti v 10. tednu.

V študiji SPIRIT so ocenjevali učinkovitost uvodne terapije z infliksimabom pri 249 bolnikih s psoriazo s plaki, ki so pred tem prejeli PUVA ali sistemsko terapijo. Bolniki so prejeli bodisi 3 ali 5 mg/kg infliksimaba ali placebo v infuziji v tednih 0, 2 in 6. Bolniki z oceno PGA ≥ 3 so lahko prejeli dodatno infuzijo iste terapije v 26. tednu.

V študiji SPIRIT je bil delež bolnikov, ki so v 10. tednu dosegli PASI 75, 71,7 % v skupini, ki je prejela 3 mg/kg infliksimaba, 87,9 % v skupini, ki je prejela 5 mg/kg infliksimaba, in 5,9 % v skupini, ki je prejela placebo ($p < 0,001$). Do 26. tedna, tj. dvajset tednov po zadnjem uvodnem odmerku, je 30 % bolnikov iz skupine, ki je prejela 5 mg/kg, in 13,8 % bolnikov iz skupine, ki je prejela 3 mg/kg, imelo odziv PASI 75. Med 6. in 26. tednom so se simptomi psoriaze postopoma povrnili, mediana vrednost časa do ponovitve bolezni pa je bila > 20 tednov. Niso opazili nikakršnega povratnega učinka.

V študiji EXPRESS so ovrednotili učinkovitost uvodne in vzdrževalne terapije z infliksimabom pri 378 bolnikih, ki so imeli psoriazo s plaki. Bolniki so v tednih 0, 2 in 6 prejeli po 5 mg/kg infliksimaba ali placebo v infuziji, temu pa je sledila vzdrževalna terapija na vsakih 8 tednov, do 22. tedna v skupini za placebo oz. do 46. tedna v skupini za infliksimab. V 24. tednu je skupina za placebo prešla na uvodno terapijo z infliksimabom (5 mg/kg), potem pa je sledila vzdrževalna terapija z infliksimabom (5 mg/kg). Psoriazo na nohtih so ocenjevali z indeksom jakosti psoriaze nohtov (Nail Psoriasis Severity Index-NAPSI). Predhodno terapijo s PUVA, metotreksatom, ciklosporinom ali acitretinom je prejelo 71,4 % bolnikov, čeprav ni nujno, da so bili odporni na uvodno terapijo. Ključni izsledki so predstavljeni v Preglednici 10. Pri preiskovancih, zdravljenih z infliksimabom, so bili signifikantni odzivi PASI 50 vidni že ob prvem obisku (2. teden), odzivi PASI 75 pa do drugega obiska (6. teden). V celotni populaciji, vključeni v študijo, je bila učinkovitost primerljiva s skupino bolnikov, ki so predhodno že bili sistemsko zdravljeni.

Preglednica 10
Povzetek odzivov PASI, vrednosti PGA in delež bolnikov z nohti brez psoriatičnih sprememb v 10., 24. in 50. tednu. EXPRESS

	placebo → infliximab 5 mg/kg (24 teden)	infliximab 5 mg/kg
10. teden		
N	77	301
≥ 90 % izboljšanje	1 (1,3 %)	172 (57,1 %) ^a
≥ 75 % izboljšanje	2 (2,6 %)	242 (80,4 %) ^a
≥ 50 % izboljšanje	6 (7,8 %)	274 (91,0 %)
PGA brez plakov (0) ali minimalni (1)	3 (3,9 %)	242 (82,9 %) ^{ab}
PGA brez plakov (0), minimalni (1), ali blagi (2)	14 (18,2 %)	275 (94,2 %) ^{ab}
24. teden		
N	77	276
≥ 90 % izboljšanje	1 (1,3 %)	161 (58,3 %) ^a
≥ 75 % izboljšanje	3 (3,9 %)	227 (82,2 %) ^a
≥ 50 % izboljšanje	5 (6,5 %)	248 (89,9 %)
PGA brez plakov (0) ali minimalni (1)	2 (2,6 %)	203 (73,6 %) ^a
PGA brez plakov (0), minimalni (1), ali blagi (2)	15 (19,5 %)	246 (89,1 %) ^a
50. teden		
N	68	281
≥ 90 % izboljšanje	34 (50,0 %)	127 (45,2 %)
≥ 75 % izboljšanje	52 (76,5 %)	170 (60,5 %)
≥ 50 % izboljšanje	61 (89,7 %)	193 (68,7 %)
PGA brez plakov (0) ali minimalni (1)	46 (67,6 %)	149 (53,0 %)
PGA brez plakov (0), minimalni (1), ali blagi (2)	59 (86,8 %)	189 (67,3 %)
Vsi nohti brez psoriatičnih sprememb^c		
10. teden	1/65 (1,5 %)	16/235 (6,8 %)
24. teden	3/65 (4,6 %)	58/223 (26,0 %) ^a
50. teden	27/64 (42,2 %)	92/226 (40,7 %)

a $p < 0,001$ za vsako terapevtsko skupino, ki je prejela infliksimab, v primerjavi s kontrolno skupino

b $n = 292$

c Analiza se nanaša na preiskovance, ki so imeli psoriaro nohtov na začetku študije (81,8 % preiskovancev). Srednji oceni po lestvici NAPS na začetku študije sta bili naslednji: 4,6 za skupino, zdravljeno z infliksimabom, in 4,3 za skupino, zdravljeno s placebom.

Pri oceni po DLQI ($p < 0,001$) so dokazali bistveno izboljšanje glede na začetne vrednosti, pa tudi glede ocen telesne in duševne komponente po SF 36 ($p < 0,001$ za primerjavo vsake komponente).

Pediatrična populacija

Pediatrična Crohnova bolezen (6 do 17 let)

V študiji REACH so 112 bolnikom (starim od 6 do 17 let, mediana starost 13,0 let) z zmerno do hudo aktivno Crohnovo boleznijo (mediana vrednost PCDAI = 40) in nezadostnim odzivom na običajne načine zdravljenja dajali 5 mg/kg infliksimaba v tednu 0 ter v 2. in 6. tednu. Vsi bolniki so morali prejemati stalen odmerek 6-MP, AZA ali MTX (35 % jih je na začetku prejelo tudi kortikosteroide). Bolnike, za katere je raziskovalec v 10. tednu ocenil, da kažejo klinični odziv na zdravljenje, so naključno razvrstili v dve skupini. Ena je za vzdrževalno zdravljenje prejela infliksimab v odmerku 5 mg/kg na vsakih 8 tednov, druga pa na vsakih 12 tednov. Če je v času vzdrževalnega zdravljenja odziv izzvenel, so bolniki lahko prešli na uporabo večjega odmerka

(10 mg/kg) in/ali krajši interval odmerjanja (na vsakih 8 tednov). Na večji odmerek in/ali krajši interval odmerjanja so prešli pri 32 pediatričnih bolnikih (pri 9 preiskovancih iz skupine za vzdrževalno zdravljenje z infuzijami na vsakih 8 tednov in pri 23 preiskovancih iz skupine z infuzijami na vsakih 12 tednov). Po tem prehodu se je pri 24 bolnikih (75,0 %) klinični odziv ponovno pojavil.

Delež preiskovancev s kliničnim odzivom v 10. tednu je znašal 88,4 % (99/112), delež tistih, ki so dosegli klinično remisijo v 10. tednu, pa 58,9 % (66/112).

V 30. tednu je bil delež preiskovancev v klinični remisiji večji pri skupini za vzdrževalno zdravljenje z infuzijami na vsakih 8 tednov (59,6 %, 31/52) kot pri tisti za vzdrževalno zdravljenje z infuzijami na vsakih 12 tednov (35,3 %, 18/51; $p = 0,013$). V 54. tednu so bili ti rezultati naslednji: 55,8 % (29/52) za skupino, ki je za vzdrževalno zdravljenje prejela infuzije infliksimaba na vsakih 8 tednov, in 23,5 % (12/51) za skupino, ki jih je prejela na vsakih 12 tednov ($p < 0,001$).

Podatke o fistulah so pridobili iz ocen PCDAI. Od 22 preiskovancev, ki so imeli fistule na začetku preskušanja, so pri 63,6 % (14/22) ugotovili popoln odziv fistule na zdravljenje v 10. tednu, pri 59,1 % (13/22) v 30. tednu in pri 68,2 % (15/22) v 54. tednu, kar velja za združeni skupini za vzdrževalno zdravljenje z infuzijami na vsakih 8 in 12 tednov.

Poleg tega so opazili statistično in klinično pomembno izboljšanje kakovosti življenja in dosežene višine otrok pa tudi bistveno zmanjšanje porabe kortikosteroidov v primerjavi z začetkom preskušanja.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih (od 6 do 17 let)

Varnost in učinkovitost infliksimaba so ocenili v multicentrični, randomizirani, odprti, klinični študiji vzporednih skupin (C0168T72) pri 60 pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 17 let (mediana starost 14,5 let), z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12; delna endoskopska ocena ≥ 2), ki so se nezadostno odzvali na običajno zdravljenje. Na začetku študije je 53 % bolnikov prejelo imunomodulatorje (6-MP, AZA in/ali MTX), 62 % bolnikov pa je prejelo kortikosteroide. Prenehanje uporabe imunomodulatorjev in zmanjševanje odmerka kortikosteroidov sta bila dovoljena po tednu 0.

Vsi bolniki so prejeli indukcijsko shemo 5 mg/kg infliksimaba in sicer na začetku (teden 0) ter 2. in 6. teden. Bolniki, ki se do 8. tedna niso odzvali na infliksimab ($n = 15$), niso več prejeli zdravila in so se vrnil na kontrolni pregled glede varnosti. Po 8. tednih so 45 bolnikov randomizirali in so za vzdrževalno zdravljenje prejeli 5 mg/kg infliksimaba bodisi na 8, bodisi na 12 tednov.

Delež bolnikov s kliničnim odzivom 8. teden je bil 73,3 % (44/60). Klinični odziv 8. teden je bil podoben med bolniki, ki so na začetku prejeli sočasno imunomodulator, in med tistimi, ki ga niso. Klinična remisija v 8. tednu je bila 33,3 % (17/51) (merjeno z indeksom aktivnosti ulceroznega kolitisa pri pediatričnih bolnikih PUCAI [*Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*]).

V 54. tednu je bil delež bolnikov v klinični remisiji (merjeno z indeksom PUCAI) 38 % (8/21) v skupini, ki je dobivala vzdrževalno zdravljenje na 8 tednov, in 18 % (4/22) v skupini, ki je dobivala vzdrževalno zdravljenje na 12 tednov. Med bolniki, ki so na začetku dobivali kortikosteroide, je bil delež tistih v remisiji in brez uporabe kortikosteroidov v 54. tednu 38,5 % (5/13) v skupini, ki je dobivala vzdrževalno zdravljenje na 8 tednov, in 0 % (0/13) v skupini, ki je dobivala vzdrževalno zdravljenje na 12 tednov.

V tej študiji je bilo več bolnikov v starostni skupini od 12 do 17 let (45/60) kot v starostni skupini od 6 do 11 let (15/60). Število bolnikov v vsaki podskupini je sicer premajhno, da bi dopuščalo dokončne sklepe o vplivu starosti, vendar je bilo v mlajši starostni skupini več bolnikov, ki so zaradi nezadostne učinkovitosti potrebovali zvišanje odmerka ali so zaradi nje prekinili zdravljenje.

Druge pediatrične indikacije

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje infliksimab, za vse podskupine pediatrične populacije z revmatoidnim

artritisom, juvenilnim idiopatskim artritisom, psoriatičnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom, psoriaro in Crohnovo boleznijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Sorazmerno s povečanjem enkratnega odmerka infliksimaba 1, 3, 5, 10 ali 20 mg/kg v intravenski infuziji sta se povečali tudi največja koncentracija tega zdravila v serumu (C_{maks}) in površina pod krivuljo koncentracije po času (AUC). Porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja (mediana V_d od 3,0 do 4,1 litra) ni bil odvisen od danega odmerka, kar pomeni, da se infliksimab razporedi pretežno po žilnem razdelku. Niso opažali časovne odvisnosti farmakokinetike infliksimaba. Poti izločanja infliksimaba niso bile ugotovljene. V urinu niso našli infliksimaba v nespremenjeni obliki. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom niso opažali večje odvisnosti očistka in porazdelitvenega volumna zdravila od starosti ali telesne mase. Farmakokinetike infliksimaba pri starejših bolnikih niso raziskovali. Tudi študij pri bolnikih z jetrno ali ledvično boleznijo ni bilo.

Po enkratnem odmerku 3, 5 ali 10 mg/kg so bile mediane vrednosti C_{maks} 77, 118 in 277 mikrogramov/ml. Mediani končni razpolovni čas po teh odmerkih je znašal od 8 do 9,5 dni. Pri večini bolnikov so infliksimab našli v serumu še najmanj 8 tednov po priporočenem enkratnem odmerku za zdravljenje Crohnove bolezni 5 mg/kg, ali pri vzdrževalnem odmerku za zdravljenje revmatoidnega artritisa, 3 mg/kg na vsakih 8 tednov.

Po večkratni uporabi infliksimaba (5 mg/kg na začetku, v 2. in 6. tednu pri Crohnovi bolezni s fistulami oz. 3 ali 10 mg/kg na vsake 4 ali 8 tednov pri revmatoidnem artritisu) so ugotavljali blago kopičenje zdravila v serumu po drugem odmerku. Nadaljnega klinično pomembnega kopičenja niso opažali. Pri večini bolnikov s Crohnovo boleznijo s fistulami so infliksimab ugotavljali v serumu še 12 tednov (razpon: od 4 do 28 tednov) po infuziji.

Pediatrična populacija

Analiza populacijske farmakokinetike na podlagi podatkov, pridobljenih pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ($n = 60$), Crohnovo boleznijo ($n = 112$), juvenilnim revmatoidnim artritisom ($n = 117$) in boleznijo Kawasaki ($n = 16$) v starostni skupini od 2 mesecev do 17 let, je pokazala, da je izpostavljenost infliksimabu nelinearno odvisna od telesne mase. Pri uporabi infliksimaba 5 mg/kg vsakih 8 tednov je bila napovedana mediana izpostavljenosti infliksimabu v stanju dinamičnega ravnovesja (površina pod krivuljo koncentracija-čas v stanju dinamičnega ravnovesja, AUC_{ss}) pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 let do 17 let, približno 20 % nižja od napovedane mediane izpostavljenosti zdravilu v stanju dinamičnega ravnovesja pri odraslih. Pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 leti do manj kot 6 let, je bila napovedana mediana vrednost AUC_{ss} 40 % nižja kot pri odraslih, vendar je število bolnikov, zajetih v to oceno, omejeno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Infliksimab ne reagira navzkrižno s TNF_α drugih vrst, le s človeškim in šimpanzovim, zato je malo konvencionalnih predkliničnih podatkov o varnosti infliksimaba. Študija razvojne toksičnosti, opravljena na miših z uporabo analognega protitelesa, ki selektivno zavira delovanje mišjega TNF_α , ni pokazala znakov toksičnosti za mater, embriotoksičnosti ali teratogenosti. V študiji plodnosti in splošne reprodukcijske sposobnosti se je po uporabi istega analognega protitelesa število brejih miši zmanjšalo. Ni znano, ali je to posledica učinka zdravila na samce, na samice ali na oba spola. V 6-mesečni študiji toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri miših z uporabo istega analognega protitelesa proti mišjemu TNF_α so opažali kopičenje kristalov na lečni kapsuli nekaterih mišjih samcev, ki so prejeli zdravilo. Pri bolnikih specifične oftalmološke preiskave za oceno pomembnosti tega izsledka za človeka niso bile izvedene.

Dolgoročne študije za ovrednotenje kancerogenosti infliksimaba niso bile izvedene. Študije pri miših s pomanjkanjem TNF_α niso pokazale povečanja pogostnosti tumorjev po provokaciji z znanimi sprožilci novih tumorjev in/ali spodbujevalci.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza
polisorbat 80
natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Pred rekonstitucijo

5 let pri temperaturi 2 °C – 8 °C.

Zdravilo Inflectra se lahko shranjuje pri temperaturah do največ 25 °C za enkratno obdobje do 6 mesecev, vendar ne dlje od originalnega datuma izteka roka uporabnosti. Novi datum izteka roka uporabnosti je treba napisati na škatlo. Ko zdravilo Inflectra enkrat vzamete iz hladilnika, ga ne smete vrniti nazaj v hladilnik.

Po rekonstituciji in redčenju

Pokazali so, da je rekonstituirana raztopina kemično in fizikalno stabilna 24 ur pri 25 °C. Z mikrobiološkega stališča morate infuzijsko raztopino uporabiti takoj. Za pogoje in čas shranjevanja pred uporabo je odgovoren uporabnik, normalno naj le-ti ne bi bili daljši od 24 ur pri temperaturi 2 °C – 8 °C, razen če je rekonstitucija/redčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Za pogoje shranjevanja do 25 °C pred rekonstitucijo zdravila glejte poglavje 6.3.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz stekla tipa 1 z (butilnim) gumijastim zamaškom in aluminijastim tesnilom s »flip-off« sistemom.

Velikosti pakiranja 1, 2, 3, 4, 5 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

1. Odmerek in število potrebnih vial zdravila Inflectra morate izračunati. Vsaka viala zdravila Inflectra vsebuje 100 mg infliksimaba. Izračunati morate celoten volumen potrebne rekonstituirane raztopine zdravila Inflectra.
2. Vsako vialo zdravila Inflectra morate rekonstituirati z 10 ml vode za injekcije v aseptičnih pogojih. Uporabite injekcijsko brizgo z iglo 0,8 mm (21 G) ali tanjšo. »Flip-off« sistem na

zaporki vialo odstranite in njen vrh obrišite z zložencem, prepojenim s 70 % alkoholom. Iglo je treba zabosti skozi osrednji del gumijastega zamaška vialo in usmeriti curek vode za injekcije proti stekleni steni vialo. Z vrtenjem vialo rahlo premešajte raztopino, da se prašek raztopi. Ne mešajte predolgo ali premočno. VIALE NE SMETE STRESATI! Raztopina se lahko pri rekonstituciji peni. Rekonstituirana raztopina mora stati 5 minut. Raztopina mora biti brezbarvna do svetlo rumena in opalescentna. V raztopini se lahko pojavi nekaj majhnih prosojnih delcev, saj je infliksimab beljakovina. Raztopine ne smete uporabiti, če so prisotni neprosojni delci, obarvanje ali drugi tuji delci.

3. Potrebni volumen rekonstituirane raztopine zdravila Inflectra razredčite do 250 ml z 9 mg/ml (0,9-%) raztopino natrijevega klorida za infundiranje. Rekonstituirane raztopine zdravila Inflectra ne redčite z nobeno drugo tekočino. Razredčite tako, da iz 250 ml steklenice ali infuzijske vrečke odvezmete tisti volumen 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za infundiranje, ki ustreza volumnu rekonstituiranega zdravila Inflectra. Potrebni volumen rekonstituirane raztopine zdravila Inflectra morate počasi dodajati v 250-ml infuzijske steklenice ali vrečke in rahlo premešati. Da zagotovite, da koncentracija infuzijske raztopine ne preseže 4 mg/ml, za volumne, večje od 250 ml, uporabite večjo infuzijsko vrečko (npr. 500 ml, 1.000 ml) ali uporabite več 250-mililitrskih infuzijskih vrečk.
4. Infuzijsko raztopino morate bolniku infundirati v času, ki naj ne bo krajši od priporočenega trajanja infuzije (glejte poglavje 4.2). Uporabite lahko le infuzijske komplete, opremljene z linijskim, sterilnim, nepirogenim filtrom, ki le malo veže beljakovine (velikost por 1,2 mikrometra ali manj). Ker raztopina za infundiranje ne vsebuje konzervansov, priporočamo, da z dajanjem infuzije začnete čim prej, v roku 3 ur po rekonstituciji in redčenju. Če zdravila, pripravljenega za uporabo ne uporabimo takoj, je za čas shranjevanja in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik, normalno naj le-ti ne bi bili daljši od 24 ur pri 2 do 8 °C, v kolikor nismo rekonstitucije/redčenja opravili v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih. Neuporabljenih ostankov raztopine za infundiranje ne smete shraniti za poznejšo uporabo.
5. Zdravilo Inflectra morate pred uporabo vizualno pregledati, da ugotovite, ali vsebuje delce in ali je obarvano. Če opazite vidne neprosojne delce, obarvanje ali tuje delce, ga ne smete uporabiti.
6. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/13/854/001
EU/1/13/854/002
EU/1/13/854/003
EU/1/13/854/004
EU/1/13/854/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. september 2013

Datum zadnjega podaljšanja: 21. junij 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

CELLTRION Inc.
23 Academy -ro,
Yeonsu-gu, Incheon, 22014
Republika Koreja

CELLTRION Inc. (Plant II, CLT2)
20 Academy -ro 51 beon-gil,
Yeonsu-gu, Incheon, 22014
Republika Koreja

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

HOSPIRA Enterprises B.V.
Randstad 22-11
1316 BN Almere
Nizozemska

Hospira Zagreb d.o.o.
Prudnička cesta 60
10291 Prigorje Brdovečko
Hrvaška

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora izvesti izobraževalni program, da zagotovi seznanitev vseh zdravnikov, ki bodo predpisovali/uporabljali zdravilo Inflectra, z naslednjim:

- s tveganjem za pojav oportunističnih okužb in tuberkuloze (TB) pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Inflectra,
- o nujnosti ocene tveganja za obstoj TB pri bolnikih, še preden jih začnejo zdraviti z zdravilom Inflectra,
- s tveganjem za pojav akutnih preobčutljivostnih reakcij (vključno z anafilaktičnim šokom) in zapoznelih preobčutljivostnih reakcij,
- s tveganjem za nastanek limfoma, melanoma, karcinoma Merkllovih celic in drugih malignih bolezni,
- s tveganjem za razsejano okužbo BCG po cepljenju dojenčkov, ki so bili *in utero* izpostavljeni infliksimabu, s cepivom BCG vse do 6. meseca starosti,
- da obstaja opozorilna kartica za bolnike, ki jo morajo dati vsakemu bolniku, ki mu predpišejo zdravilo Inflectra.

Predpisovalci zdravila Inflectra pediatričnim bolnikom s Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom morajo biti dodatno seznanjeni še z naslednjim:

- da se lahko pri otrocih poveča tveganje za okužbe in je zato pri njih treba redno opravljati vsa cepljenja, v skladu s programom.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Inflectra 100 mg prašek za **koncentrat** za raztopino za infundiranje
infliksimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 100 mg infliksimaba.
Po rekonstituciji en ml vsebuje 10 mg infliksimaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: saharoza, polisorbitat 80, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala
2 viali
3 viale
4 viale
5 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

intravenska uporaba

Pred uporabo rekonstituirajte in razredčite.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Rok uporabnosti izven hladilnika _____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Lahko se shranjuje pri sobni temperaturi (do 25 °C) za enkratno obdobje do 6 mesecev, vendar ne dlje od originalnega datuma izteka roka uporabnosti.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/854/001 1 viala
EU/1/13/854/002 2 viali
EU/1/13/854/003 3 viala
EU/1/13/854/004 4 viala
EU/1/13/854/005 5 vial

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Inflectra 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
infliksimab
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

Za intravensko uporabo po rekonstituciji in redčenju.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

100 mg

6. DRUGI PODATKI

<p style="text-align: center;">Inflectra 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje infliksimab</p> <p style="text-align: center;">Opozorilna kartica za bolnika</p> <p>Kartico pokažite vsem zdravnikom, ki sodelujejo pri vašem zdravljenju.</p> <p>Ta opozorilna kartica za bolnika vsebuje pomembne informacije o varnosti, s katerimi morate biti seznanjeni, preden prejmete zdravilo Inflectra in med zdravljenjem s tem zdravilom.</p> <p>Ime bolnika: Ime zdravnika: Telefonska številka zdravnika:</p> <p>Ko prejmete novo kartico, imejte to kartico pri sebi še 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Inflectra.</p> <p>Preden začnete uporabljati to zdravilo, natančno preberite navodilo za uporabo.</p> <p>Datum začetka zdravljenja z zdravilom Inflectra:</p> <p>Trenutno odmerjanje:</p> <p>Pomembno je, da vi in zdravnik zabeležita lastniško ime in številko serije vašega zdravila.</p> <p>Lastniško ime: Številka serije:</p>	<p>Okužbe</p> <p>Pred zdravljenjem z zdravilom Inflectra</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdravniku povejte, če imate kakršnokoli, tudi najmanjšo okužbo. • Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kdaj imeli tuberkulozo ali ste bili v tesnem stiku z bolnikom s tuberkulozo. Zdravnik vas bo testiral, da bi ugotovil ali imate tuberkulozo. Zdravnik naj zabeleži vrsto in datume zadnjih presejalnih testov za TBC na opozorilno kartico. • Zdravniku povejte, če imate hepatitis B ali sumite, da ste prenašalec virusa hepatitis B. <p>Med zdravljenjem z zdravilom Inflectra</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdravniku nemudoma povejte, če imate znake okužbe. Ti znaki vključujejo vročino, utrujenost, trdovraten kašelj, težko dihanje, izgubo telesne mase, nočno potenje, drisko, rane, težave z zobmi, pekoče uriniranje ali gripi podobne znake. <p>Srčno popuščanje</p> <p>Pred zdravljenjem z zdravilom Inflectra</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdravniku povejte, če imate kakršnekoli težave s srcem, kot je blago srčno popuščanje. <p>Med zdravljenjem z zdravilom Inflectra</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdravniku nemudoma povejte, če se pojavijo znaki srčnega popuščanja. Ti znaki vključujejo težko dihanje, otekanje stopal ali spremembo srčnega utripa.
--	--

Zdravnika prosite, naj spodaj zabeleži vrsto in datume zadnjih presejalnih testov za tuberkulozo (TBC):

Test:

Datum:

Rezultat:

Test:

Datum:

Rezultat:

Pri vsakem obisku kateregakoli zdravstvenega delavca imejte pri sebi tudi seznam vseh drugih zdravil, ki jih jemljete.

Seznam alergij:

Seznam ostalih zdravil:

Nosečnost in cepljenja

- Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Inflectra, je pomembno, da o tem obvestite zdravnika vašega dojenčka, preden dojenček prejme katerokoli cepivo. Vaš dojenček v obdobju 6 mesecev po rojstvu ne sme prejeti "živega cepiva", kot je cepivo BCG (uporablja se za preprečevanje tuberkuloze).

To kartico imejte pri sebi še 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Inflectra ali v primeru nosečnosti še vsaj 6 mesecev po rojstvu otroka. Neželeni učinki zdravila se lahko pojavijo tudi dlje časa po zadnjem odmerku zdravila.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Inflectra 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje infliksimab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi opozorilno kartico, na kateri so navedeni pomembnejši varnostni podatki, ki jih morate poznati, preden prejmete zdravilo Inflectra in tudi med zdravljenjem z njim.
- Ko prejmete novo kartico, imejte to kartico pri sebi še 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Inflectra.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katerekoli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Inflectra in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Inflectra
3. Kako boste dobivali zdravilo Inflectra
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Inflectra
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Inflectra in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Inflectra vsebuje učinkovino infliksimab, ki je človeško-glodalskega izvora. Infliksimab je monoklonsko protitelo, tj. vrsta beljakovine, ki se veže na točno določeno tarčno mesto v telesu, imenovano TNF (tumorje nekrotizirajoči faktor) alfa.

Zdravilo Inflectra spada v skupino zdravil, ki se imenujejo "zaviralci TNF". Uporablja se za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni pri odraslih:

- Revmatoidni artritis
- Psoriatični artritis
- Ankilozirajoči spondilitis (Bechterew sindrom)
- Psoriza

Zdravilo Inflectra se uporablja tudi za zdravljenje odraslih in otrok starih 6 let in več za:

- Crohnovo bolezen
- Ulcerozni kolitis

Zdravilo Inflectra deluje tako, da se selektivno veže na TNF alfa in zavira njegovo delovanje. TNF alfa sodeluje v procesu vnetja, zato se z zaviranjem tega faktorja lahko zmanjša vnetje v vašem telesu.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov. Če imate aktivni revmatoidni artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo dovolj dobro delovala, boste prejeli zdravilo Inflectra skupaj z zdravilom metotreksat za:

- zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni,
- upočasnitev napredovanja okvare sklepov,
- izboljšanje funkcije sklepov.

Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, ki jo običajno spremlja psoriza. Če imate aktivni psoriatični artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo dovolj dobro delovala, boste prejeli zdravilo Inflectra za:

- zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni,
- upočasnitev napredovanja okvare sklepov,
- izboljšanje funkcije sklepov.

Ankilozirajoči spondilitis (Bechterew sindrom)

Ankilozirajoči spondilitis je vnetna bolezen hrbtenice. Če imate ankilozirajoči spondilitis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo dovolj dobro delovala, boste prejeli zdravilo Inflectra za:

- zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni,
- izboljšanje funkcije sklepov.

Psoriza

Psoriza (luskavica) je vnetna bolezen kože. Če imate zmerno do hudo psorizo s plaki, boste najprej prejeli druga zdravila ali drugo terapijo, npr. fototerapijo. Če ta zdravila ali terapije ne bodo dovolj dobro delovale, boste prejeli zdravilo Inflectra za zmanjševanje znakov in simptomov bolezni.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen črevesja. Če imate ulcerozni kolitis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo dovolj dobro delovala, boste prejeli zdravilo Inflectra za zdravljenje vaše bolezni.

Crohnova bolezen

Crohnova bolezen je vnetna bolezen črevesja. Če imate Crohnovo bolezen, boste najprej prejeli druga zdravila. Če ta zdravila ne bodo dovolj dobro delovala, boste prejeli zdravilo Inflectra za:

- zdravljenje aktivne Chronove bolezni,
- zmanjšanje števila nenormalnih odprtih (fistul), ki tvorijo povezavo med črevesjem in kožo, in ki jih niso odpravila druga zdravila ali kirurški poseg.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Inflectra

Ne uporabljajte zdravila Inflectra:

- če ste alergični na infliksimab ali katerikoli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste alergični na glodalske proteine,
- če imate tuberkulozo (TBC) ali katero drugo hudo okužbo, npr. pljučnico ali sepsa (resno bakterijsko okužbo krvi),
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje.

Če menite, da se katero od zgoraj navedenih stanj nanaša na vas, ne uporabite zdravila Inflectra. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, preden začnete prejemati zdravilo Inflectra.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Inflectra, se v naslednjih primerih posvetujte z zdravnikom:

Predhodno ste se že zdravili s katerikoli zdravilom, ki vsebuje infliksimab

- Povejte zdravniku, če ste se v preteklosti že zdravili z zdravili, ki vsebujejo infliksimab in sedaj ponovno začnete zdravljenje z zdravilom Inflectra.
- Če ste prekinili zdravljenje z zdravilom, ki vsebuje infliksimab, za več kot 16 tednov, obstaja večje tveganje za pojav alergijskih reakcij ob ponovni uvedbi zdravljenja.

Alergijske reakcije

- Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli infliksimab, so se pojavile alergijske reakcije. Nekatere od teh reakcij so bile hude in potencialno smrtno nevarne. Te reakcije se lahko pojavijo v času dajanja zdravila Inflectra ali kmalu zatem. Znaki alergijske reakcije lahko vključujejo koprivnico (rdeče, dvignjene, srbeče zaplate na koži), visok ali nizek krvni tlak, težave z dihanjem, zvišano telesno temperaturo, bolečino v prsnem košu, mrzlico ali izgubo zavesti.
- Če se vam med zdravljenjem ali v nekaj urah po njem pojavijo ti znaki, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika.
- Vaš zdravnik bo morda moral prekiniti ali začasno prekiniti vaše zdravljenje in vam dati zdravila za zdravljenje alergijske reakcije. Pri naslednji infuziji vam zdravnik pred infuzijo lahko da zdravila, kot sta antihistaminik in paracetamol.
- Pri nekaterih bolnikih, ki so se zdravili z infliksimabom, so se pojavile zapoznele alergijske reakcije do 12 dni po zdravljenju z infliksimabom. Takoj povejte svojemu zdravniku, če imate kateregakoli od naslednjih znakov zapoznele alergijske reakcije na zdravilo Inflectra, ki vključujejo zvišano telesno temperaturo, bolečino v mišicah ali sklepih, izpuščaj, otekanje obraza in dlani, glavobol, težave s požiranjem ali boleče grlo.

Okužbe

- Preden se začnete zdraviti z zdravilom Inflectra, zdravniku povejte če imate okužbo, tudi če je zelo blaga.
- Preden prejmete zdravilo Inflectra, povejte zdravniku, če ste kadarkoli živeli v ali potovali po krajih, kjer so pogoste okužbe, imenovane histoplasmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza. Te okužbe povzročajo posebne vrste glivic, ki lahko prizadenejo pljuča ali druge dele telesa.
- Med zdravljenjem z zdravilom Inflectra se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Če ste stari 65 let ali več, je to tveganje večje.
- Te okužbe so lahko resne in lahko vključujejo tuberkulozo ter okužbe, ki jih povzročajo virusi, glivice, bakterije ali drugi organizmi v okolju, in sepsa, kar je lahko smrtno nevarno.
- Zdravniku takoj povejte, če ste dobili simptome okužbe med zdravljenjem z zdravilom Inflectra. Simptomi vključujejo zvišano telesno temperaturo, kašelj, gripi podobne simptome, splošno slabo počutje, rdečo ali vročo kožo, rane ali težave z zobmi in dlesnimi. Vaš zdravnik vam bo mogoče začasno prekinil zdravljenje z zdravilom Inflectra.

Tuberkuloza (TBC)

- Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli kdaj v preteklosti tuberkulozo ali če ste bili v tesnejšem stiku z osebo s tuberkulozo ali z osebo, ki je v preteklosti imela tuberkulozo.
- Zdravnik bo opravil tuberkulinski test, da ugotovi ali imate tuberkulozo. Pri bolnikih, že zdravljenih z infliksimabom, so poročali o primerih tuberkuloze, tudi pri bolnikih, ki so bili zdravljeni z zdravili proti TBC. Zdravnik bo vpisal te preiskave na vašo opozorilno kartico.
- Če zdravnik sumi, da je možno da imate tuberkulozo, vas bo lahko zdravil z zdravili za tuberkulozo, preden boste začeli zdravljenje z zdravilom Inflectra.
- Če se v času zdravljenja z zdravilom Inflectra pojavijo znaki tuberkuloze, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika. Znaki vključujejo trdovraten kašelj, hujšanje, utrujenost, zvišano telesno temperaturo, nočno potenje.

Virus hepatitisa B

- Preden prejmete zdravilo Inflectra, povejte svojemu zdravniku, če ste prenašalec hepatitisa B ali ste kdaj imeli ta virus.
- Povejte svojemu zdravniku, če mislite, da pri vas obstaja možnost, da bi se okužili s hepatitisom B.

- Vaš zdravnik vas mora testirati za virus hepatitisa B.
- Zdravljenje z zaviralci TNF, kot je zdravilo Inflectra, lahko vodi do reaktivacije virusa hepatitisa B pri bolnikih, ki prenašajo ta virus, kar je lahko v nekaterih primerih smrtno nevarno.
- Če pri vas pride do reaktivacije hepatitisa B, bo zdravnik morda moral prekiniti vaše zdravljenje in vam dati zdravila za učinkovito protivirusno zdravljenje skupaj s podpornim zdravljenjem.

Težave z jetri

- Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli infliksimab, so se pojavile hude težave z jetri.
- Povejte svojemu zdravniku, če imate zlatenico (porumenelo kožo in oči), temno rjavo obarvan urin, ste zelo utrujeni (izčrpani) ali vas boli na desni strani želodčnega predela (imate desnostransko bolečino v trebuhu).

Lupusu podobne težave

- Pri nekaterih bolnikih so se pojavili simptomi, podobni simptomom lupusa.
- Če se pri vas pojavi katerikoli od naslednjih simptomov, se bo vaš zdravnik morda odločil za prekinitve zdravljenja z zdravilom Inflectra: nelagodje ali bolečina v prsnem košu, ki ne mine, bolečina v sklepih, težave z dihanjem, izpuščaji na licu ali rokah, ki se na soncu poslabša.

Težave s srcem

- Povejte svojemu zdravniku, če imate kakršnekoli težave s srcem, kot na primer blago srčno popuščanje.
- Zdravnik bo skrbno spremljal vaše srce.
- Zdravniku povejte takoj, če se med zdravljenjem z zdravilom Inflectra pojavijo novi znaki srčnega popuščanja ali se obstoječi znaki poslabšajo. Znaki so težave z dihanjem ali otekanje stopal.

Težave s krvjo

- Pri nekaterih bolnikih, ki prejema infliksimab, telo morda ne tvori dovolj krvnih celic, ki se borijo proti okužbam ali pripomorejo k zaustavitvi krvavitve.
- Povejte svojemu zdravniku, če imate zvišano telesno temperaturo, ki ne mine, ste zelo blede, se vam hitro pojavijo podplutbe ali hitro zakrvavite.
- Vaš zdravnik bo morda prekinil zdravljenje z zdravilom Inflectra, če je vaša krvna motnja pomembna.

Rak in limfom

- Preden začnete uporabljati zdravilo Inflectra, povejte svojemu zdravniku, če imate ali ste imeli kdaj v preteklosti limfom (vrsta krvnega raka) oziroma katerokoli drugo vrsto raka.
- Bolniki z resnejšo obliko revmatoidnega artritisa, ki imajo to bolezen že dolgo časa, imajo lahko večje tveganje za nastanek limfoma.
- Otroci in odrasli, ki prejema zdravilo Inflectra, imajo lahko povečano tveganje za pojav limfoma ali katere druge vrste raka.
- Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli zaviralce TNF, vključno z infliksimabom, se je pojavila redka oblika raka, ki mu pravimo hepatosplenični limfom celic T. Od teh bolnikov je bila večina najstnikov ali mlajših moških in večina je imela Crohnovo bolezen ali ulcerozni kolitis. Ta vrsta raka je bila običajno smrtna. Skoraj vsi ti bolniki so poleg zaviralcev TNF prejeli tudi zdravilo, ki vsebuje azatioprin ali merkaptopurin.

- Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, so se pojavile določene vrste kožnega raka. Povejte svojemu zdravniku v primeru kakršnekoli spremembe kože ali bule na koži med ali po zdravljenju.
- Pri nekaterih ženskah z revmatoidnim artritisom, ki so se zdravile z infliksimabom, se je pojavil rak materničnega vratu. Ženskam, ki prejemajo zdravilo Inflectra, vključno s starejšimi od 60 let, lahko zdravnik priporoči redne presejalne teste za raka materničnega vratu.

Pljučna bolezen ali bolniki, ki veliko kadijo

- Preden se začnete zdraviti z zdravilom Inflectra, povejte svojemu zdravniku, če imate kronično obstruktivno pljučno bolezen (KOPB) ali veliko kadite.
- Pri bolnikih s KOPB in tistih, ki veliko kadijo, lahko obstaja povečano tveganje za nastanek raka pri zdravljenju z zdravilom Inflectra.

Bolezni živčevja

- Preden se začnete zdraviti z zdravilom Inflectra, povejte svojemu zdravniku, če imate ali ste kdaj prej že imeli kakršnekoli nevrološke težave. To vključuje bolezni, kot so multipla skleroza, Guillain-Barréjev sindrom, če ste imeli napade krčev ali so vam diagnosticirali "optični nevritis".

Svojemu zdravniku povejte takoj, če se pojavijo simptomi nevrološke bolezni med zdravljenjem z zdravilom Inflectra. Znaki vključujejo spremembe vida, šibkost v rokah in nogah, odrevenelost ali mravljinčenje v kateremkoli delu telesa.

Nenormalne odprtine na koži

- Obvestite svojega zdravnika, če imate na koži nenormalne odprtine (fistule), preden začnete prejemati zdravilo Inflectra.

Cepljenje

- Obvestite svojega zdravnika, če ste bili pred kratkim cepljeni ali boste cepljeni.
- Vsa priporočena cepljenja morate prejeti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Inflectra. Med zdravljenjem z zdravilom Inflectra lahko prejmete nekatera cepiva, vendar med uporabo zdravila Inflectra ne smete prejeti živih cepiv (cepiva, ki vsebujejo žive, vendar oslabiljene povzročitelje okužb), saj lahko povzročijo okužbe.
- Če ste zdravilo Inflectra prejeli v času nosečnosti, lahko tudi pri vašem dojenčku še šest mesecev po rojstvu obstaja večje tveganje, da dobi okužbo pri cepljenju z živimi cepivi. Pomembno je, da zdravnike svojega otroka in druge zdravstvene delavce obvestite, da ste prejeli zdravilo Inflectra, da bodo lahko presodili, kdaj sme vaš dojenček prejeti katerokoli cepivo, vključno z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (uporablja se za preprečevanje tuberkuloze). Za več informacij glejte poglavje o Nosečnosti in dojenju.

Povzročitelji okužb v terapevtske namene

- Obvestite svojega zdravnika, če ste pred kratkim prejeli ali boste prejeli povzročitelje okužb v terapevtske namene (kot je uporaba BCG za zdravljenje raka).

Kirurški ali zobozdravstveni posegi

- Obvestite svojega zdravnika, če je pri vas načrtovan kirurški ali zobozdravstveni poseg.
- Obvestite svojega kirurga ali zobozdravnika, da prejemate zdravilo Inflectra in mu pokažite svojo opozorilno kartico za bolnika.

Otroci in mladostniki

Zgoraj navedene informacije veljajo tudi za otroke in mladostnike. Poleg tega še:

- Pri nekaterih otrocih in najstnikih, ki so prejeli zaviralce TNF, kot je infliksimab, se je razvil rak, vključno z zelo neobičajnimi oblikami, ki se včasih končajo s smrtnim izidom.
- V primerjavi z odraslimi so se pri otrocih, ki so uporabljali infliksimab, pogosteje pojavile okužbe.
- Otroci morajo prejeti priporočena cepljenja, preden se začnejo zdraviti z zdravilom Inflectra. Otroci lahko med zdravljenjem z zdravilom Inflectra prejmejo nekatera cepiva, vendar med uporabo zdravila Inflectra ne smejo prejeti živih cepiv.

Zdravilo Inflectra se sme pri otrocih uporabljati samo za zdravljenje Chronove bolezni ali ulceroznega kolitisa. Otroci morajo biti stari 6 let ali starejši.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom, preden boste prejeli zdravilo Inflectra.

Druga zdravila in zdravilo Inflectra

Bolniki z vnetnimi boleznimi že prejmejo zdravila za zdravljenje le teh. Ta zdravila lahko povzročijo neželene učinke. Zdravnik vam bo svetoval, katera zdravila morate še naprej jemati tudi med zdravljenjem z zdravilom Inflectra.

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katerokoli drugo zdravilo, vključno s katerimikoli drugimi zdravili za zdravljenje Crohnove bolezni, ulceroznega kolitisa, revmatoidnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, psoriatičnega artritisa ali psoriaze in z zdravili, ki se jih dobi brez recepta, kot so vitamini in rastlinski pripravki.

Še posebej povejte svojemu zdravniku, če uporabljate katero od naslednjih zdravil:

- Zdravila, ki vplivajo na vaš imunski sistem.
- Kineret (ki vsebuje anakinro). Zdravilo Inflectra in Kineret se ne smeta uporabljati skupaj.
- Orencia (ki vsebuje abatacept). Zdravilo Inflectra in Orencia se ne smeta uporabljati skupaj.

Med uporabo zdravila Inflectra ne smete prejeti živih cepiv. Če ste prejeli zdravilo Inflectra med nosečnostjo, je pomembno, da o tem obvestite otrokovega zdravnika in druge zdravstvene delavce, ki skrbijo za vašega dojenčka, preden vaš dojenček prejme katerokoli cepivo.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden boste prejeli zdravilo Inflectra.

Nosečnost, dojenje in plodnost

- Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Zdravilo Inflectra se lahko uporablja med nosečnostjo le, če zdravnik meni, da je to pri vas potrebno.
- Če prejmete zdravilo Inflectra, je treba preprečiti nosečnost med zdravljenjem in še vsaj 6 mesecev po prenehanju zdravljenja. Glede uporabe kontracepcije med tem časom se posvetujte z zdravnikom.
- Med zdravljenjem z zdravilom Inflectra in še 6 mesecev po zadnjem zdravljenju ne smete dojeti.
- Če ste v času nosečnosti prejeli zdravilo Inflectra, lahko pri vašem dojenčku obstaja povečano tveganje za okužbe.
- Pomembno je, da zdravniku vašega dojenčka in drugim zdravstvenim delavcem poveste, da ste prejeli zdravilo Inflectra, še preden dojenček dobi katerokoli cepivo. Če ste v času nosečnosti prejeli zdravilo Inflectra, lahko cepljenje dojenčka s cepivom BCG (uporablja se za preprečevanje tuberkuloze) v obdobju 6 mesecev po rojstvu povzroči okužbo z resnimi zapleti, vključno s smrtjo. Živih cepiv, kot je cepivo BCG, se ne sme dati dojenčkom v obdobju 6 mesecev po rojstvu (za več informacij glejte poglavje o cepljenjih).

- Pri dojenčkih, rojenih materam, ki so bile med nosečnostjo zdravljene z infliksimabom, so poročali o močnem znižanju števila belih krvnih celic. Če ima vaš dojenček pogosto zvišano telesno temperaturo ali okužbe, takoj obvestite njegovega zdravnika.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Inflectra verjetno ne vpliva na vašo sposobnost vožnje in upravljanja z orodji ali stroji. Če se po prejemu zdravila Inflectra počutite utrujeni, omotični ali se ne počutite dobro, ne smete voziti ali upravljati s kakršnimikoli orodji ali stroji.

Zdravilo Inflectra vsebuje natrij

Zdravilo Inflectra vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija". Kljub temu bodo zdravilo Inflectra, preden ga boste prejeli, zmešali z raztopino, ki vsebuje natrij. Če ste na dieti z zmanjšanim vnosom soli, se posvetujte z zdravnikom.

3. Kako uporabljati zdravilo Inflectra

Koliko zdravila Inflectra uporabiti

- Zdravnik bo določil odmerek, ki ga boste prejeli, in kako pogosto ga boste prejeli. To bo odvisno od vaše bolezni, telesne mase in tega, kako se odzivate na zdravilo Inflectra.
- Spodnja preglednica prikazuje, kako pogosto boste prejeli to zdravilo po prvem odmerku.

2. odmerek	2 tedna po prejetju prvega odmerka
3. odmerek	6 tednov po prejetju prvega odmerka
nadaljnji odmerki	vsakih 6 do 8 tednov, odvisno od vaše bolezni

Revmatoidni artritis

Običajni odmerek je 3 mg na kg telesne mase.

Psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis (Bechterew sindrom), psoriza, ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen

Običajni odmerek je 5 mg na kg telesne mase.

Kako uporabljati zdravilo Inflectra

- Zdravilo Inflectra vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra v bolnišnici ali na kliniki.
- Zdravilo za infundiranje bo pripravil vaš zdravnik ali medicinska sestra.
- Zdravilo vam bodo dali v obliki 2-urne infuzije (kapalne infuzije) v eno od ven, običajno v roki. Po tretji infuziji se bo zdravnik morda odločil, da vam dajanje odmerka zdravila Inflectra skrajša na 1 uro.
- Med prejetjem zdravila Inflectra in še eno do dve uri potem vas bodo spremljali.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Pri otrocih (starih 6 let ali več), ki se zdravijo zaradi Chronove bolezni ali ulceroznega kolitisa, je priporočeni odmerek enak kot pri odraslih.

Če ste uporabili prevelik odmerek zdravila Inflectra

Ker boste zdravilo prejeli od zdravnika ali medicinske sestre, je zelo malo verjetno, da ga boste prejeli preveč. Ni poznanih neželenih učinkov zaradi prejetja prevelikega odmerka zdravila Inflectra.

Če ste pozabili uporabiti odmerek zdravila Inflectra

Če ste pozabili ali izpustili dogovorjen termin, da bi prejeli zdravilo Inflectra, se čim prej dogovorite za naslednjega.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Neželeni učinki so večinoma blagi do zmerni, vendar se lahko pri nekaterih bolnikih pojavijo resni neželeni učinki, ki jih je treba zdraviti. Neželeni učinki se lahko pojavijo tudi po koncu zdravljenja z zdravilom Inflectra.

Če opazite katerega od naslednjih učinkov, nemudoma obvestite svojega zdravnika:

- **znaki alergijske reakcije**, na primer otekanje obraza, ustnic, ust ali žrela, ki lahko povzročijo težave pri požiranju ali dihanju, kožni izpuščaj, koprivnica, otekanje dlani, stopal ali gležnjev. Alergijska reakcija lahko nastopi v času 2 ur po injekciji pa tudi kasneje. Drugi alergijski neželeni učinki, ki se lahko pojavijo do 12 dni po prejemu injekcije, pa so bolečine v mišicah, zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih ali v čeljusti, vnetje žrela ali glavobol;
- **znaki težav s srcem**, na primer nelagodje ali bolečina v prsnem košu, bolečina v roki, bolečina v trebuhu, težko dihanje, tesnoba, vrtoglavica, omotica, omedlevica, potenje, siljenje na bruhanje (slabost), bruhanje, drhtenje ali razbijanje v prsnem košu, hitro ali počasno bitje srca in otekanje stopal;
- **znaki okužbe (vključno s TBC)**, na primer zvišana telesna temperatura, občutek utrujenosti, kašelj, ki je lahko trdovraten, težko dihanje, gripi podobni simptomi, hujšanje, nočno potenje, driska, rane, težave z zobmi ali pekoč občutek med uriniranjem;
- **znaki težav s pljuči**, na primer kašelj, težave z dihanjem ali stiskanje v prsih;
- **znaki težav z živčevjem (vključno s težavami z očmi)**, na primer epileptični napadi, mravljinca ali občutek odrevenelosti v kateremkoli delu telesa, šibkost rok ali nog, spremembe vida, na primer dvojni vid ali druge težave z očmi;
- **znaki težav z jetri**, na primer porumenelost kože ali oči, temno rjavo obarvan seč ali bolečine na zgornji desni strani želodčnega predela, zvišana telesna temperatura;
- **znaki motnje v delovanju imunskega sistema, ki ji pravimo lupus**, na primer bolečine v sklepih ali izpuščaj na obrazu ali rokah, ki je občutljiv na sončno svetlobo;
- **znaki znižanega števila krvnih celic**, na primer trdovratno zvišana telesna temperatura, večja nagnjenost h krvavitvam ali k nastanku podplutb ali bledica.

Če opazite katerega od zgornjih znakov, morate nemudoma obvestiti svojega zdravnika.

Drugi znani neželeni učinki zdravila Inflectra vključujejo spodaj navedene neželene učinke, ki so razvrščeni po padajoči pogostnosti:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- želodčne bolečine, občutek slabosti
- virusne okužbe, na primer herpes ali gripa
- okužbe zgornjih dihal, na primer sinusitis
- glavobol
- neželeni učinek zaradi infuzije
- bolečine

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- spremenjeno delovanje vaših jeter, povečanje vrednosti jetrnih encimov (pokaže se v izvidih krvnih preiskav)
- okužbe pljuč in prsnega koša, na primer bronhitis ali pljučnica
- glivična okužba kože
- težko ali boleče dihanje, bolečine v prsih
- krvavitev v želodcu ali črevesju, driska, prebavne motnje, zgaga, zaprtje
- koprivnica (urtikarija), srbeč izpuščaj ali suha koža
- težave z ravnotežjem ali občutek omotice
- zvišana telesna temperatura, povečano potenje
- težave s krvnim obtokom, na primer nizek ali visok krvni tlak
- podplutbe, vročinski obliv ali krvavitev iz nosu, topla in pordela koža (zardevanje)

- občutek utrujenosti ali šibkosti
- bakterijske okužbe, na primer zastrupitev krvi, absces ali okužba kože (celulitis)
- težave s krvjo, kot na primer anemija ali nizko število belih krvnih celic
- otekle bezgavke
- depresija, težave s spanjem
- težave z očmi, vključno z rdečimi očmi in okužbami
- hitro bitje srca (tahikardija) ali razbijanje (palpitacije)
- bolečine v sklepih, mišicah ali hrbtu
- okužbe sečil
- luskavica, kožne težave, kot na primer ekcem, in izpadanje las
- reakcije na mestu injiciranja, na primer bolečina, otekanje, pordelost ali srbenje
- mrzlica, kopičenje vode pod kožo, ki povzroča otekanje
- občutek otrplosti ali mravljincev

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- tuberkuloza
- slaba prekrvavitev, otekanje ven
- kožne težave, na primer pojav mehurjev, bradavic, nenormalno obarvanje kože ali pigmentacija, otekle ustnice
- hude alergijske reakcije (npr. anafilaksija), motnja v delovanju imunskega sistema (lupus), alergijske reakcije na tuje beljakovine
- počasnejše celjenje ran
- zadebelitev kože in nohtov
- otekanje jeter (hepatitis) ali žolčnika, okvara jeter
- občutek pozabljenosti, razdražljivosti, zmedenosti, živčnosti
- težave z očmi, vključno z zamegljenim vidom ali slabovidnostjo, otečene oči ali ječmen na očesu, okužba roženice (prozornega dela očesa)
- novo nastalo srčno popuščanje ali poslabšanje srčnega popuščanja, počasen srčni utrip
- omedlevica
- epileptični krči, težave z živčevjem
- odprtina v debelem črevesju ali zamašitev tankega črevesja, želodčne bolečine ali krči
- otekanje trebušne slinavke (pankreatitis)
- glivične okužbe, na primer okužba s kvasovkami, vključno z glivično okužbo nohtov na nogah ali rokah
- težave s pljuči (na primer edem)
- tekočina okrog pljuč (plevralni izliv), vnetje mreže, ki prekriva pljuča (plevritis)
- okužbe ledvic
- nizko število trombocitov, preveliko število belih krvnih celic, podplutbe ali modrice
- okužbe nožnice
- tvorba protiteles
- zaspanost

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- vrsta krvnega raka (limfom)
- nezadostna oskrba telesa s kisikom preko krvi, motnje pretoka, kot na primer zožitev krvnih žil
- vnetje možganskih ovojnic (meningitis)
- okužbe zaradi oslabiljenega imunskega sistema
- okužba s hepatitisom B, če ste ga že preboleli v preteklosti
- vnetje jeter kot posledica odziva jeter na delovanje imunskega sistema
- majhen vnet predel v tkivu
- nenormalno otekanje ali rast tkiva
- otekanje majhnih krvnih žil (vaskulitis)
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in bezgavke (na primer sarkoidoza)
- pomanjkanje interesa ali čustev

- resne kožne težave, na primer toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom ali multiformni eritem, kožne težave, kot so ognjki, in kožni mehurčki, ki nastanejo kot posledica odziva kože na delovanje imunskega sistema
- resne težave z živčevjem, na primer transverzni mielitis, multipli sklerozi podobna bolezen, vnetje vidnega živca in Guillain-Barréjev sindrom
- tekočina v srčni ovojnici (perikardni izliv)
- resne težave s pljuči (na primer intersticijska pljučna bolezen)
- melanom (vrsta kožnega raka)
- rak materničnega vratu
- nizko število krvnih celic, vključno z močnim znižanjem števila belih krvnih celic
- zlatenica (porumenela koža in oči)
- hude alergijske reakcije, ki povzročijo izgubo zavesti (anafilaktični šok)
- vnetje notranjosti očesa
- nizke vrednosti ali odsotnost beljakovin, ki pomagajo pri boju proti okužbam in pri strjevanju krvi
- krvna motnja, ki povzroča nastajanje krvnih strdkov v majhnih krvnih žilah. To privede do nizkega števila trombocitov
- pomanjkanje vseh treh celičnih sestavin krvi (rdečih celic, belih celic in trombocitov)
- stanje, pri katerem pride do uničenja rdečih krvnih celic in njihove odstranitve iz krvnega obtoka še pred iztekom njihove življenjske dobe
- motnja strjevanja krvi, pri kateri imunski sistem uničuje trombocite, ki so potrebni za normalno strjevanje krvi
- majhne rdeče ali vijolične pike, ki nastanejo zaradi krvavitve v koži
- modrikasto obarvanje kože, ki je posledica slabega krvnega obtoka ali nezadostne oksigenacije krvi
- izrazito znižanje števila granulocitov (vrsta belih krvnih celic) pri novorojenčkih po izpostavljenosti infliksimabu v maternici

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- rak pri otrocih in odraslih
- redka vrsta krvnega raka, ki prizadane predvsem mlade moške (hepatosplenični limfom T celic)
- odpoved jeter
- karcinom Merkllovih celic (vrsta kožnega raka)
- poslabšanje dermatomiozitisa (ki se kaže kot kožni izpuščaj, ki spremlja šibkost mišic)
- začasna izguba vida med infundiranjem ali v roku 2 ur po infundiranju
- okužba zaradi oslabiljenega imunskega sistema po uporabi živih cepiv
- srčni infarkt
- s cepivom povezana okužba pri novorojenčkih (po izpostavljenosti infliksimabu v maternici)

Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Neželeni učinki pri otrocih in odraslih, ki so prejeli infliksimab za zdravljenje Crohnove bolezni, so se nekoliko razlikovali. Pri otrocih so se pogosteje pojavili naslednji neželeni učinki: nizko število rdečih krvnih celic (anemija), kri v blatu, nizko skupno število belih krvnih celic (levkopenija), rdečina ali zardevanje, virusne okužbe, nizko število belih krvnih celic, ki se borijo proti okužbi (nevtropenija), zlom kosti, bakterijska okužba in alergijske reakcije v dihalih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateregakoli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Inflectra

Zdravnik ali drugi zdravstveni delavci bodo poskrbeli za shranjevanje zdravila Inflectra v bolnišnicah ali klinikah. Pogoji shranjevanja pa so naslednji:

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).
- To zdravilo se lahko shranjuje tudi v originalni škatli izven hladilnika do največ 25 °C za enkratno obdobje do 6 mesecev, vendar ne dlje od originalnega datuma izteka roka uporabnosti. V tem primeru ga ne vračajte ponovno v hladilnik. Na škatlo napišite novi rok uporabnosti, ki vključuje dan/mesec/leto. To zdravilo zavrzite, če ga ne uporabite do izteka novega roka uporabnosti ali roka uporabnosti, natisnjena na škatli, kar nastopi prej.
- Priporočljivo je, da se pripravljeno raztopino za infuzijo zdravila Inflectra uporabi čimprej (v 3 urah). Vendar, če je bila raztopina pripravljena v aseptičnih pogojih, jo lahko za 24 ur shranite v hladilniku pri temperaturi 2 °C – 8 °C.
- Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je raztopina spremenila barvo ali če vsebuje delce.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Inflectra

- Učinkovina je infliksimab. Ena viala vsebuje 100 mg infliksimaba. Po pripravi en ml vsebuje 10 mg infliksimaba.
- Pomožne snovi so saharoza, polisorbit 80, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, natrijev hidrogenfosfat dihidrat.

Izgled zdravila Inflectra in vsebina pakiranja

Zdravilo Inflectra je na voljo v steklenih vialah s praškom za koncentrat za raztopino za infundiranje. Prašek je bele barve.

Zdravilo Inflectra je pakirano po 1, 2, 3, 4 ali 5 vial. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

Izdelovalec

HOSPIRA Enterprises B.V.
Randstad 22-11
1316 BN Almere
Nizozemska

Hospira Zagreb d.o.o.
Prudnička cesta 60
10291 Prigorje Brdovečko
Hrvaška

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

България

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

Deutschland

Pfizer Pharma PFE GmbH
Tel: + 49 (0)800 8535555

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Aenorasis S.A.
Τηλ: + 30 210 6136332

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer PFE France
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Hospira Ireland Sales Limited
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Lietuva

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer SA/NV
Tél/Tel: +32 2 554 62 11

Magyarország

Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Malta

Pfizer HELLAS S.A.
Tel.: +30 210 6785 800

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

România

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel.: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

Italia

Pfizer Italia Srl
Tel: +39 06 33 18 21

Suomi/Finland

Pfizer PFE Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Κύπρος

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

United Kingdom

Hospira UK Limited
Tel: + 44 (0) 1628 515500

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Inflectra, morajo prejeti opozorilno kartico za bolnika.

Navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom – pogoji shranjevanja

Shranjujte pri temperaturi 2 °C – 8 °C.

Zdravilo Inflectra se lahko shranjuje pri temperaturah do največ 25 °C za enkratno obdobje do 6 mesecev, vendar ne dlje od originalnega datuma izteka roka uporabnosti. Novi datum izteka roka uporabnosti je treba napisati na škatlo. Ko zdravilo Inflectra enkrat vzamete iz hladilnika, ga ne smete vrniti nazaj v hladilnik.

Navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom – rekonstitucija, redčenje in infundiranje

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil morata biti jasno dokumentirana lastniško ime in številka serije uporabljenega zdravila.

1. Odmerek in število potrebnih vial zdravila Inflectra morate izračunati. Vsaka viala zdravila Inflectra vsebuje 100 mg infliksimaba. Izračunati morate celoten volumen potrebne rekonstituirane raztopine zdravila Inflectra.
2. Vsako vialo zdravila Inflectra morate rekonstituirati z 10 ml vode za injekcije v aseptičnih pogojih. Uporabite injekcijsko brizgo z iglo 0,8 mm (21 G) ali tanjšo. »*Flip-off*« sistem na zaporki vial odstranite in njen vrh obrišite z zložencem, prepojenim s 70 % alkoholom. Iglo je treba zabosti skozi osrednji del gumijastega zamaška vial in usmeriti curek vode za injekcije proti stekleni steni vial. Z vrtenjem vial rahlo premešajte raztopino, da se prašek raztopi. Ne mešajte predolgo ali premočno. VIAL NE SMETE STRESATI! Raztopina se lahko pri rekonstituciji peni. Rekonstituirana raztopina mora stati 5 minut. Raztopina mora biti brezbarvna do svetlo rumena in opalescentna. V raztopini se lahko pojavi nekaj majhnih prosojnih delcev, saj je infliksimab beljakovina. Raztopine ne smete uporabiti, če so prisotni neprosojni delci, obarvanje ali drugi tuji delci.
3. Potrebni volumen rekonstituirane raztopine zdravila Inflectra razredčite do 250 ml z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za infundiranje. Rekonstituirane raztopine zdravila Inflectra ne redčite z nobeno drugo tekočino. Razredčite tako, da iz 250 ml steklenice ali infuzijske vrečke odzimate tisti volumen 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za infundiranje, ki ustreza volumnu rekonstituiranega zdravila Inflectra. Potrebni volumen rekonstituirane raztopine zdravila Inflectra morate počasi dodajati v 250 ml infuzijske steklenice ali vrečke in rahlo premešati. Da zagotovite, da koncentracija infuzijske raztopine ne preseže 4 mg/ml, za volumne, večje od 250 ml, uporabite večjo infuzijsko vrečko (npr. 500 ml, 1.000 ml) ali uporabite več 250-mililitrskih infuzijskih vrečk.
4. Infuzijsko raztopino morate bolniku infundirati v času, ki naj ne bo krajši od priporočenega trajanja infuzije (glejte poglavje 3). Uporabite lahko le infuzijske komplete, opremljene z linijskim, sterilnim, nepirogenim filtrom, ki le malo veže beljakovine (velikost por 1,2 mikrometra ali manj). Ker raztopina za infundiranje ne vsebuje konzervansov, priporočamo, da z dajanjem infuzije začnete čim prej, v roku 3 ur po rekonstituciji in redčenju. Če infuzijska raztopina ni uporabljena takoj, je za čas shranjevanja in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik, normalno naj le-ti ne bi bili daljši od 24 ur pri 2 do 8 °C, v kolikor nismo rekonstitucije/redčenja opravili v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih. Neparabljenih ostankov raztopine za infundiranje ne smete shraniti za poznejšo uporabo.
5. Zdravilo Inflectra morate pred uporabo vizualno pregledati, da ugotovite, ali vsebuje delce in ali je obarvano. Če opazite vidne neprosojne delce, obarvanje ali tuje delce, ga ne smete uporabiti.

6. Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.