

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Flixabi 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg infliximabot tartalmaz injekciós üvegenként\*.  
Feloldás után az oldat 10 mg infliximabot tartalmaz milliliterenként.

\*Az infliximab egy kiméra jellegű humán-murin IgG1 monoklonális antitest, amelyet kínai hörcsög ovarium (CHO) sejtekben, rekombináns DNS-technológiával állítottak elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz).

Fehér por.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

#### Rheumatoid arthritis

A Flixabit metotrexáttal kombinálva javallt a jelek és tünetek csökkentésére és a fizikális funkcióik javítására olyan felnőtt betegeknél:

- akik esetében a betegséget befolyásoló reuma elleni szerekkel (disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs) végzett kezelés, beleértve a metotrexáttal való kezelést is, nem volt eredményes.
- akiknél a súlyos fokú, aktív és progresszív betegséget korábban nem kezelték metotrexáttal vagy más, rheumatoid betegséget befolyásoló szerekkel (DMARD).

Ezekben a betegcsoportokban röntgenvizsgálattal igazoltan csökkent az ízületi károsodás előrehaladásának üteme (lásd 5.1 pont).

#### Felnőttkori Crohn-betegség

A Flixabi javallott:

- közepes és súlyos fokú, aktív Crohn-betegség kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak a megfelelő mértékű és időtartamú kortikoszteroid és/vagy immunszuppresszív kezelésre, vagy azon betegeknek, akiknél intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll fenn e kezelésekkkel szemben.
- a fisztulaképződéssel járó, aktív Crohn-betegség kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak a megfelelő mértékű és időtartamú hagyományos kezelésre (beleértve az antibiotikum-terápiát, drenázst és immunszuppresszív terápiát).

#### Gyermekkori Crohn-betegség

A Flixabi javallott súlyos fokú, aktív Crohn-betegség kezelésére 6 és 17 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél, akik nem reagáltak a hagyományos kezelésre, beleértve a kortikoszteroid, az immunmoduláns és az elsődleges étrendi kezelést, illetve akiknél intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll

fenn e kezelésekkel szemben. Az infliximabot csak hagyományos immunszuppresszív kezeléssel kombinálva vizsgálták.

#### Colitis ulcerosa

A Flixabi javallott közép súlyos-súlyos aktív colitis ulcerosa kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre, beleértve a kortikoszteroidokat, a 6-merkaptopurint (6-MP) vagy az azatioprint (AZA), vagy azon betegeknek, akiknél intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll fenn e kezelésekkel szemben.

#### Gyermekekori colitis ulcerosa

A Flixabi a súlyos fokú, aktív colitis ulcerosa kezelésére javallott azoknál a 6 és 17 év közötti gyermekeknél és serdülőknél, akik nem megfelelően reagáltak a kortikoszteroidokat és 6-MP-t vagy AZA-t magában foglaló hagyományos kezelésre, vagy akiknél intolerancia vagy orvosi ellenjavallat áll fenn e kezelésekkel szemben.

#### Spondylitis ankylopoetica

A Flixabi javallott súlyos, aktív spondylitis ankylopoetica kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem megfelelően reagáltak a hagyományos kezelésre.

#### Arthritis psoriatica

A Flixabi javallott aktív és progresszív arthritis psoriatica kezelésére felnőtt betegeknek, amennyiben a korábbi DMARD kezelésre adott reakció nem volt megfelelő.

A Flixabi-t

- metotrexáttal kombinálva
- vagy azoknak a betegeknek, akik nem tolerálják a metotrexátot, vagy akiknek a metotrexát ellenjavallt, önmagában kell adni.

Mint ahogyan ezt a betegség poliarticularis, szimmetrikus altípusában szenvedő betegeknél röntgenvizsgálattal kimutatták, az infliximab javítja az arthritis psoriaticában szenvedő betegek fizikális funkcióját, és lassítja a perifériás ízületi károsodás progresszióját (lásd 5.1 pont).

#### Psoriasis

A Flixabi javallott közép súlyos-súlyos plakkos psoriasis kezelésére azoknak a felnőtt betegeknek, akik nem reagáltak, vagy akiknél ellenjavallat, illetve intolerancia áll fenn más szisztémás kezelésekkel szemben, mint például ciklosporin, metotrexát vagy pszoralén ultraibolya A (PUVA) (lásd 5.1 pont).

## **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A Flixabit-kezelést csak olyan képzett orvos kezheti el és felügyelheti, aki jártas a rheumatoid arthritis, a gyulladásos bélbetegségek, a spondylitis ankylopoetica, az arthritis psoriatica vagy a psoriasis diagnosztizálásában és kezelésében. A Flixabit-et intravénásan kell beadni. A Flixabit infúziókat olyan képzett egészségügyi személyzet adhatja be, aki képzett az infúzióval kapcsolatos bármilyen probléma felismerésére. A Flixabit-kezelésben részesülő betegnek át kell adni a betegtájékoztatót és a betegemlékeztető kártyát.

Flixabi-kezelés alatt az egyidejűleg alkalmazott egyéb terápiákat, mint pl. kortikoszteroidok és immunszuppresszánsok adását, optimalizálni kell.

#### Adagolás

*Felnőttek (≥ 18 év)*

##### Rheumatoid arthritis

3 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 3 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten.

A Flixabit metotrexáttal együtt kell adni.

A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a klinikai válasz általában 12 hetes kezeléson belül kialakul. Amennyiben egy beteg reakciója nem kielégítő, vagy ez idő után már nem reagál a kezelésre, megfontolható a lépésenkénti, kb 1,5 mg/ttkg-onkénti dóziszemelés, maximum 7,5 mg/ttkg-ig, 8 hetente. Alternatívaként megfontolható 3 mg/ttkg alkalmazása akár 4 hetenkénti gyakorisággal. Amennyiben a kezelésre adott reakció megfelelő volt, a beteget a kiválasztott adaggal, illetve gyakorisággal kell tovább kezelni. A kezelés további folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akiknél az első 12 héten belül, illetve a dózismódosítást követően egyértelmű terápiás előny nem mutatkozik.

#### Közepes és súlyos fokú, aktív Crohn-betegség

5 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. héten. Amennyiben a beteg 2 adag után nem reagál, további Flixabi-kezelés nem adható. Az első infúzióra 6 héten belül nem reagáló betegek további Flixabi-kezelését nem támasztják alá a rendelkezésre álló adatok.

Reagáló betegeknél a tovább folytatott kezelés alternatívái:

- Fenntartó kezelés: 5 mg/ttkg további infúzió az első infúzió utáni 6. héten, majd ezt követően minden 8. héten, vagy
- Ismételt kezelés: 5 mg/ttkg infúzió, ha a betegség jelei és tünetei kiújulnak (lásd „Ismételt kezelés” bekezdést alább, valamint a 4.4 pont).

Annak ellenére, hogy összehasonlító adatok nem állnak rendelkezésre, olyan betegektől származó korlátozott mennyiségű adat, akik kezdetben reagáltak az 5 mg/ttkg adagra, de ez a válasz megszűnt, azt mutatja, hogy egyes betegek az adag emelésével újra reagálóká válhatnak (lásd 5.1 pont). A kezelés további folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akiknél dózismódosítás után sem mutatkozik terápiás előny.

#### Fisztulaképződéssel járó, aktív Crohn-betegség

5 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten. Ha a beteg nem reagál a 3 adagolást követően, további Flixabi-kezelés nem adható.

Reagáló betegeknél a tovább folytatott kezelés lehetséges módjai:

- fenntartó kezelés: további 5 mg/ttkg-os infúziók 8 hetente, vagy
- ismételt kezelés: 5 mg/ttkg infúzió, ha a betegség jelei és tünetei kiújulnak, majd 5 mg/ttkg-os infúziók 8 hetente (lásd „Ismételt kezelés” bekezdést alább, valamint a 4.4 pont).

Annak ellenére, hogy összehasonlító adatok nem állnak rendelkezésre, olyan betegektől származó korlátozott mennyiségű adat, akik kezdetben reagáltak az 5 mg/ttkg adagra, de ez a válasz megszűnt, azt mutatja, hogy egyes betegek az adag emelésével újra reagálóká válhatnak (lásd 5.1 pont). A kezelés további folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akiknél dózismódosítás után sem mutatkozik terápiás előny.

Crohn-betegségben a betegség jeleinek és tüneteinek kiújulásakor alkalmazott ismételt kezelés hatékonyságára vonatkozó tapasztalatok korlátozottak, és a tovább folytatott kezelés lehetséges módjainak előnyeire és kockázataira vonatkozó összehasonlító adatok nem állnak rendelkezésre.

#### Colitis ulcerosa

5 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten.

A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a klinikai válasz általában 14 hetes kezeléson belül, azaz 3 adag után kialakul. A kezelés további folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akiknél ezen idő alatt egyértelmű terápiás előny nem mutatkozik.

#### Spondylitis ankylopoetica

5 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 6-8. héten. Ha a beteg nem reagál 6 héten belül (a 2. adag után), további Flixabi-kezelés nem adható.

### Arthritis psoriatica

5 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten.

### Psoriasis

5 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten, majd ezután minden 8. héten. Ha a beteg nem reagál 14 hét után (a 4. adag után), további Flixabi-kezelés nem adható.

### Ismételt kezelés Crohn-betegségben és rheumatoid arthritisben

Ha a betegség jelei és tünetei kiújulnak, az utolsó infúziót követő 16 héten belül ismét lehet alkalmazni a Flixabit. Klinikai vizsgálatok során a késői típusú túlérzékenységi reakciók nem voltak gyakoriak és 1 évnél rövidebb infliximab-mentes időszak után jelentkeztek (lásd 4.4 és 4.8 pont). Több mint 16 hetes infliximab-mentes időszak után végzett ismételt kezelés biztonságosságát és hatásosságát nem igazolták. Ez vonatkozik mind a Crohn-betegekre, mind pedig a rheumatoid arthritises betegekre.

### Ismételt kezelés colitis ulcerosában

A 8 hetenkénti adagolástól eltérő ismételt kezelés hatásosságát és biztonságosságát nem igazolták (lásd 4.4 és 4.8 pont).

### Ismételt kezelés spondylitis ankylopoeticában

A 6-8 hetenkénti adagolástól eltérő ismételt kezelés hatásosságát és biztonságosságát nem igazolták (lásd 4.4 és 4.8 pont).

### Ismételt kezelés arthritis psoriaticában

A 8 hetenkénti adagolástól eltérő ismételt kezelés hatásosságát és biztonságosságát nem igazolták (lásd 4.4 és 4.8 pont).

### Ismételt kezelés psoriasisban

Egy 20 hetes intervallumot követő, egyetlen infliximadaggal psoriasisban végzett kezelésből származó korlátozott tapasztalatok az első indukciós kezeléshez képest csökkent hatásosságot és az enyhe-középsúlyos infúziós reakciók nagyobb gyakoriságát mutatták (lásd 5.1 pont).

A betegség fellángolását követően alkalmazott indukciós kezelés megismétlésével szerzett korlátozott tapasztalatok alapján az infúziós reakcióknak a 8-hetenként adott fenntartó kezelés esetén észleltekhez viszonyított gyakoribb előfordulására lehet következtetni, beleértve a súlyos reakciókat is (lásd 4.8 pont).

### Ismételt kezelés az egyes indikációkban

Amennyiben a fenntartó kezelés megszakításra kerül, és a kezelés újbóli elkezdésére van szükség, az indukciós kezelés megismétlése nem ajánlott (lásd 4.8 pont). Ebben az esetben a Flixabi-kezelést egyetlen dózis beadásával kell újra kezdeni, amit a fent leírtak szerinti fenntartó kezelésnek kell követnie.

### Különleges betegcsoportok

#### *Idősek*

Idős betegeken specifikus infliximabvizsgálatokat nem végeztek. A klinikai vizsgálatok során jelentős, korhoz köthető clearance, illetve megoszlási térfogatbeli eltéréseket nem tapasztaltak. Adagmódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont). Az idős betegek Flixabi-kezelésének biztonságosságára vonatkozó további információkat lásd a 4.4 és 4.8 pontban.

#### *Vese- és/vagy májkárosodás*

Az infliximabot ezekben a betegpopulációkban nem vizsgálták. Adagolási javaslat nem tehető (lásd 5.2 pont).

## *Gyermekek és serdülők*

### Crohn-betegség (6 és 17 éves kor között)

5 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten. A rendelkezésre álló adatok nem támasztják alá a további infliximabkezelést a terápia első 10 hetében nem reagáló gyermekeknél és serdülőknél (lásd 5.1 pont).

A kedvező klinikai hatás fenntartása érdekében egyes betegeknek rövidebb adagolási intervallumra lehet szükség, míg másoknál hosszabb adagolási időköz is elég lehet. Azoknál a betegeknek, akiknél a rövidített adagolási időköz kevesebb, mint 8 hét, a mellékhatások kockázata nagyobb lehet. A rövidített adagolási intervallummal folytatott tartós terápiát gondosan meg kell fontolni azoknál a betegeknek, akiknél az adagolási időköz változása után a további terápiás haszon nem bizonyított.

Az infliximab biztonságosságát és hatásosságát 6 év alatti, Crohn-betegségben szenvedő gyermekek esetében nem vizsgálták. A jelenleg rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok leírása az 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem tehető javaslat 6 évesnél fiatalabb gyermekek esetében.

### Colitis ulcerosa (6 és 17 éves kor között)

5 mg/ttkg intravénás infúzióban adandó, amit további 5 mg/ttkg-os infúzió követ az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten. A rendelkezésre álló adatok nem támasztják alá a további infliximabkezelést a terápia első 8 hetében nem reagáló gyermekgyógyászati betegeknek (lásd 5.1 pont).

Az infliximab biztonságosságát és hatásosságát 6 év alatti, colitis ulcerosában szenvedő gyermekek esetében nem vizsgálták. A jelenleg rendelkezésre álló farmakokinetikai adatok leírása az 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem tehető javaslat 6 évesnél fiatalabb gyermekek esetében.

### Psoriasis

A 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők psoriasis indikációban végzett infliximabkezelésének hatásosságát és biztonságosságát nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem tehető javaslat.

### Juvenilis idiopathiás arthritis, arthritis psoriatica és spondylitis ankylopoetica

A 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők juvenilis idiopathiás arthritis, arthritis psoriatica és spondylitis ankylopoetica indikációban végzett infliximabkezelésének hatásosságát és biztonságosságát nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása az 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem tehető javaslat.

### Juvenilis rheumatoid arthritis

A 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők juvenilis rheumatoid arthritis indikációban végzett infliximabkezelésének hatásosságát és biztonságosságát nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8 és 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem tehető javaslat.

### Az alkalmazás módja

A Flixabit intravénásan kell beadni 2 órás időtartam alatt. Minden beteg, aki Flixabi-infúzióban részesül, az infúzió után legalább 1-2 órán át megfigyelés alatt kell tartani akut infúziós reakciók észlelése miatt. A sürgősségi ellátáshoz szükséges eszközöknek – úgymint adrenalin, antihisztaminok, kortikoszteroidok és endotrachealis tubus – rendelkezésre kell állniuk. Az infúziós reakciók kockázatának csökkentése érdekében a betegeket premedikációban lehet részesíteni, pl. antihisztaminnal, hidrokortizonnal és/vagy paracetamollal, és csökkenteni lehet az infúzió sebességét, különösen akkor, ha korábban már fellépett infúziós reakció (lásd 4.4 pont).

### *Rövidített infúzió felnőtt indikációkban*

Gondosan kiválasztott felnőtt betegek esetén, akik az indukciós fázis alatt legalább a 3. kezdeti 2 órás Flixabi-infúziót toleráltak, és fenntartó kezelést kapnak, fontolóra vehető a rákövetkező infúziók beadási időtartamának legfeljebb 1 órára történő lerövidítése. Amennyiben infúziós reakció lép fel a rövidített infúzióval összefüggésben, a következő kezeléseknél fontolóra vehető egy alacsonyabb infúziós sebesség

alkalmazása, amennyiben a terápia folytatódik. A 6 mg/ttkg-nál magasabb dózisú, rövidített infúziók hatását nem vizsgálták (lásd 4.8 pont).

Az elkészítésre és beadásra vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával, más, egérfélékből származó fehérjével vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység .

Tuberkulózisos vagy egyéb súlyos fertőzésben – mint például szepszis, tályog és opportunista fertőzés – szenvedő betegek (lásd 4.4 pont).

Közepes vagy súlyos fokú szívelégtelenségben (NYHA III/IV osztály) szenvedő betegek (lásd 4.4 és 4.8 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

#### Infúziós reakciók és túlérzékenység

Infliximab-kezeléssel kapcsolatban tapasztaltak akut infúziós reakciókat, mint például anafilaxiás sokkot és késleltetett túlérzékenységi reakciót (lásd 4.8 pont).

Az akut infúziós reakció – az anafilaxiás reakciót is beleértve – kifejlődhet az infúzió beadásának ideje alatt (másodperceken belül), vagy néhány órával az infúzió beadását követően. Ha akut infúziós reakció lép fel, az infúzió beadását azonnal meg kell szakítani. A sürgősségi ellátáshoz szükséges eszközöknek – úgymint adrenalin, antihisztaminok, kortikoszteroidok és endotrachealis tubus – rendelkezésre kell állniuk. A betegeket előkezelésben lehet részesíteni, pl. antihisztaminnal, hidrokortizonnal és/vagy paracetammal az enyhe és átmeneti reakciók megelőzésére. Infliximabbal szembeni antitestek kialakulhatnak, ami együtt jár az infúziós reakciók gyakoribb megjelenésével. Az infúziós reakciók hányada súlyos allergiás reakció volt. Összefüggést figyeltek meg az infliximabbal szembeni antitestek kialakulása és a kezelésre való reagálás csökkent időtartama között. Immunmodulánsok együttes adása összefüggésben áll az infliximabbal szembeni antitestek alacsonyabb incidenciájával és az infúziós reakciók csökkent gyakoriságával. Az immunmodulánsok együttes adásának hatása kifejezettebb volt az időszakosan kezelt betegek esetében, mint azoknál, akiket fenntartó kezelésben részesítettek. Azon betegek esetében, akiknél felfüggesztik az immunosuppresszánsok adását az infliximabkezelés előtt vagy alatt, nagyobb az antitestek kialakulásának kockázata. Az infliximabbal szembeni antitestek nem mindig mutathatók ki a szérummintákban. Ha súlyos reakció történik, tüneti kezelést kell alkalmazni, és tilos folytatni a Flixabi-infúzió adását (lásd 4.8 pont).

Klinikai vizsgálatok során késleltetett túlérzékenységi reakciókról számoltak be. A rendelkezésre álló adatok arra engednek következtetni, hogy az infliximab-mentes időszak növekedésével fokozódik a késleltetett túlérzékenységi reakció jelentkezésének veszélye. A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy forduljanak azonnal orvoshoz, ha bármilyen késleltetett mellékhatást tapasztalnak (lásd 4.8. pont). Ha egy hosszabb periódus után a betegek ismételt kezelésben részesülnek, gondosan monitorozni kell őket a késleltetett túlérzékenységi reakció jeleinek és tüneteinek vonatkozásában.

#### Fertőzések

A betegeket gondosan monitorozni kell a fertőzések – beleértve a tuberkulózist – vonatkozásában a Flixabi-kezelés megkezdése előtt, az alatt és a kezelés befejezése után. Mivel az infliximab eliminációja 6 hónapig is eltarthat, a monitorozást ezen időszak alatt is folytatni kell. Tilos Flixabival tovább kezelni a beteget, ha súlyos fertőzés vagy szepszis alakul ki.

Körültekintően kell eljárni, amikor a Flixabi alkalmazását olyan beteg esetében tervezik, aki krónikus fertőzésben szenved vagy kórtörténetében visszatérő fertőzés szerepel, ideértve az egyidejűleg alkalmazott immunszuppresszív kezelést. A beteget szükség szerint tájékoztatni kell a fertőzésekre vonatkozó lehetséges kockázati tényezőkről, azok elkerüléséről.

A tumornekrózis faktor alfa ( $TNF_{\alpha}$ ) gyulladást közvetít és módosítja a sejtes immunválaszt. Kísérletes adatok szerint a  $TNF_{\alpha}$ -nak jelentős szerepe van az intracelluláris fertőzések legyőzésében. A klinikai tapasztalatok azt mutatják, hogy egyes, infliximabbal kezelt betegnél a szervezet fertőzéssel szembeni védekezőképessége meggyengül.

Megemlítendő, hogy a  $TNF_{\alpha}$  szuppressziója elfedheti a fertőzés tüneteit, mint például a lázat. A súlyos fertőzések atípusos klinikai megnyilvánulásainak, valamint a ritka és nem szokványos fertőzések típusos klinikai megnyilvánulásainak korai felismerése rendkívül fontos a diagnózis minél gyorsabb felállítása és a kezelés minél hamarabb történő elindítása szempontjából.

A  $TNF$ -gátlókkal kezelt betegek fogékonyabbak a súlyos fertőzések iránt.

Infliximabbal kezelt betegekben tuberkulózis, bakteriális fertőzés, a szepszist és a tüdőgyulladást is beleértve, invazív gomba, vírus és más opportunisták fertőzések kialakulását észlelték. Ezek közül a fertőzések közül némelyik halálos kimenetelű volt; a leggyakrabban jelentett opportunisták fertőzések, 5% feletti halálozási aránnyal, a pneumocystosis, a candidiasis, a listeriosis és az aspergillosis voltak. Azokat a betegeket, akiknél új keletű fertőzés alakul ki a Flixabi-kezelés során, szoros megfigyelés alatt kell tartani és teljes kivizsgálásnak kell alávetni. A Flixabi adását abba kell hagyni, ha a betegnél súlyos fertőzés vagy szepszis lép fel, és megfelelő antimikrobás vagy gomba elleni kezelést kell kezdeni, ameddig a fertőzés meg nem szűnik.

#### *Tuberkulózis*

Infliximabkezelésben részesülő betegek esetében beszámoltak aktív tuberkulózisról. Megemlítendő, hogy e jelentések többségében a tuberculosis extrapulmonalis volt, és helyi, illetve disszeminált betegség formájában jelentkezett.

A Flixabi-kezelés megkezdése előtt minden beteg esetében fel kell mérni, hogy fennáll-e aktív vagy inaktív (latens) tuberkulózis. Ez a felmérés magában foglalja a részletes anamnézis felvételét, beleértve az egyéni tuberkulózis kórelőzményt, valamint korábbi tuberkulózis kontaktálás lehetőségét, és a korábbi és/vagy jelenlegi immunszuppresszív terápiát. Megfelelő szűrővizsgálatot (pl. tuberkulin-bőrpróbát, mellkas-röntgenvizsgálatot, és/vagy IGRA [Interferon Gamma Release Assay]-tesztet) kell végezni minden betegnél (a helyi ajánlások figyelembevételével). Ajánlatos a vizsgálatok elvégzését feltüntetni a betegemlékeztető kártyán. Felhívjuk a kezelőorvosok figyelmét, hogy a tuberkulin-bőrpróbának lehet álnegatív eredménye, különösen a súlyos betegségben szenvedők és a csökkent immunitású betegek esetében.

A Flixabi-kezelést tilos elkezdeni, ha aktív tuberkulózist diagnosztizáltak (lásd 4.3 pont).

Látens tuberkulózis-gyanú esetén tuberkulózis-kezelésben jártas orvossal kell konzultálni. Az alábbiakban vázolt helyzetek mindegyikében nagyon gondosan mérlegelni kell a Flixabi-kezelés haszon/kockázat arányát.

Ha inaktív (latens) tuberkulózist diagnosztizáltak, el kell kezdeni a látens tuberkulózis antituberkulotikus terápiáját a Flixabi-kezelés megkezdése előtt a helyi ajánlásoknak megfelelően.

Olyan betegeknél, akik számos, tuberkulózisra hajlamosító tényezővel rendelkeznek és látens tuberkulózis tesztjük negatív, a Flixabi elkezdése előtt mérlegelendő az antituberkulotikus kezelés.

Mérlegelendő továbbá az antituberkulotikus kezelés a Flixabi elkezdése előtt olyan betegeknél is, akik kórtörténetében szerepel aktív vagy látens tuberkulózis, és ennek megfelelő kezelését nem lehet bizonyítani.

Néhány aktív tuberkulózis esetről számoltak be Flixabival kezelt betegeknél a látens tuberkulózis kezelése alatt és után.



Minden beteget tájékoztatni kell, hogy forduljon orvoshoz, ha tuberkulózisra utaló tüneteket, panaszokat (pl. tartós köhögés, sorvadás/súlyvesztés, hőemelkedés) észlel a Flixabi-kezelés alatt vagy az után.

#### *Invazív gombafertőzések*

Amennyiben a Flixabival kezelt betegeknél súlyos szisztémás betegség alakul ki, invazív gombafertőzésre, például aspergillosisra, candidiasisra, pneumocystosisra, histoplasmosisra, coccidioidomycosisra vagy blastomycosisra kell gyanakodni, és a beteg kivizsgálásakor korai stádiumban konzultálni kell egy, az invazív gombafertőzések diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvossal. Az invazív gombafertőzések a disszeminált, mintsem a lokalizált formában jelentkezhetnek, továbbá az antigén- és antitest-vizsgálat eredménye negatív lehet egyes aktív fertőzésben szenvedő betegeknél. A végleges diagnózis megállapításáig is ajánlott a gombafertőzés kezelésének empirikus módon történő megkezdése, mérlegelve a súlyos gombafertőzés, illetve a gomba elleni kezelés veszélyeit.

Azoknál a betegeknél, akik olyan területeken laknak vagy olyan területekre utaznak, ahol az invazív gombafertőzés, mint például a histoplasmosis, coccidioidomycosis vagy blastomycosis endémiás, a Flixabi-kezelés előnyét és kockázatát a Flixabi-kezelés megkezdése előtt gondosan mérlegelni kell.

#### *Fisztulaképződéssel járó Crohn-betegség*

Fisztulaképződéssel járó Crohn-betegségben szenvedő olyan betegeket esetében, akiknél akut gennyes fistulák vannak jelen, nem szabad megkezdeni a Flixabi-kezelést, amíg a lehetséges fertőzési források, különösen a tályogok meglétét ki nem zárták (lásd 4.3 pont).

#### A hepatitis B vírus (HBV) reaktivációja

A hepatitis B vírus reaktivációja következett be TNF-antagonista kezelésben – az infliximabot is beleértve – részesülő olyan betegeknél, akik e vírus krónikus hordozói. Néhány eset halálos kimenetelű volt.

A betegeknél a Flixabi-kezelés megkezdése előtt vizsgálni kell a HBV-fertőzés meglétét. HBV-fertőzöttnek bizonyult betegek esetében tanácsos a B vírus-hepatitis kezelésében gyakorlott szakorvossal konzultálni. A Flixabi-kezelést igénylő HBV-hordozóknál a terápia ideje alatt, valamint az azt követő néhány hónapon át szorosan ellenőrizni kell az aktív HBV-fertőzésre utaló jeleket és tüneteket. TNF-antagonista kezelésben, s emellett – a HBV reaktiválódás megakadályozása érdekében – vírus elleni kezelésben is részesülő HBV-hordozókkal kapcsolatosan nem áll megfelelő adat rendelkezésre. Azoknál a betegeknél, akiknél a HBV-fertőzés reaktiválódik, a Flixabi-kezelést le kell állítani és – megfelelő szupportív terápia mellett – hatásos vírus elleni kezelést kell kezdeni.

#### Hepatobiliáris történések

Az infliximabkezelés kapcsán a forgalomba hozatalt követően sárgaság és nem infekciós eredetű hepatitis jelentkezését tapasztalták, ezek némelyike autoimmun hepatitis jellegzetességeit mutatta. Izolált esetekben májelégtelenség lépett fel, mely miatt májtranszplantációt végeztek, vagy amely halálos kimenetelű volt. Májfunkciós rendellenesség tüneteit és jeleit mutató betegek esetében meg kell állapítani, hogy károsodott-e a máj. Amennyiben sárgaság alakul ki és/vagy az ALAT (GPT) emelkedés eléri, illetve meghaladja a normálérték felső határának 5-szörösét, a Flixabi-kezelést le kell állítani, és az eltérést alaposan ki kell vizsgálni.

#### TNF-alfa-gátló és anakinra együttes adása

Anakinra és etanercept – egy másik TNF $\alpha$ -t gátló anyag – együttes adásakor súlyos fertőzéseket és neutropeniát figyeltek meg klinikai vizsgálatokban, azonban klinikai előny nem származott az etanercept monoterápiában történő alkalmazásához képest. Az etanercept és anakinra kombinációs kezeléskor megfigyelt mellékhatások jellege miatt hasonló toxicitást eredményezhet az anakinra és más TNF $\alpha$ -t gátló anyag kombinációja. Ezért a Flixabi anakinrával történő kombinációja nem javasolt.

#### TNF-alfa-gátló és abatacept együttes adása

Klinikai vizsgálatokban abatacept és a TNF-antagonisták együttes adásakor a fertőzések – beleértve a súlyos fertőzéseket – előfordulási gyakoriságának emelkedését figyelték meg a TNF-antagonisták monoterápiában történő alkalmazásához képest, miközben klinikailag kedvezőbb hatást nem észleltek. A Flixabi és az abatacept kombinációja nem javasolt.

### Együttes alkalmazás más biológiai terápiákkal

Nem áll rendelkezésre elegendő információ az infliximab és olyan egyéb biológiai terápiák együttes alkalmazására vonatkozólag, melyeket ugyanazoknak a betegségeknek a kezelésére alkalmaznak, mint az infliximabot. A Flixabi és ezen biológiai terápiák együttes alkalmazása a fertőzés fokozott kockázatának lehetősége és egyéb lehetséges farmakológiai kölcsönhatások miatt nem javasolt.

### Váltás biológiai DMARD-ok között

Óvatosan kell eljárni, és a betegeket folyamatosan figyelni kell az egyik biológiai terápiáról a másikra való áttérés esetén, mivel az egymást átfedő biológiai aktivitás tovább fokozhatja a mellékhatások, beleértve a fertőzés kockázatát is.

### Oltások

A betegeket, amennyiben lehetséges, a Flixabi-kezelés megkezdése előtt javasolt az aktuális vakcinációs módszertani ajánlásoknak megfelelő összes oltással ellátni. Az infliximab-kezelésben részesülő betegek kaphatnak egyidejűleg oltásokat is, amennyiben azok nem tartalmaznak élő kórokozót (lásd 4.5 és 4.6 pont).

Az ASPIRE vizsgálatban egy 90, rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegből álló alcsoportban az egyes kezelési csoportokban (metotrexát együttadva: placebóval [n = 17], 3 mg/ttkg [n = 27] vagy 6 mg/ttkg infliximab del [n = 46]) a betegek hasonló arányban értek elhatékony, kétszeres ellenanyagtitert-növekedést a polivalens pneumococcus-poliszacharid vakcinától, ami arra utal, hogy a infliximab em befolyásolta a T-sejttől független humoralis immunválaszokat. A különféle indikációkban (pl.: rheumatoid arthritis, psoriasis, Crohn-betegség) közölt szakirodalomban szereplő vizsgálatok azonban arra utalnak, hogy a TNF-gátló terápiával, beleértve a infliximab et is, végzett kezelése alatt beadott, nem élő kórokozót tartalmazó oltóanyagok alacsonyabb immunválaszt válthatnak ki, mint a TNF-gátló terápiában nem részesülőknél.

### Élő kórokozót tartalmazó oltóanyagok/terápiás alkalmazású fertőző ágensek

A TNF-gátló kezelésben részesülő betegek élő kórokozót tartalmazó vakcinával történő oltása következtében kialakuló oltási reakcióval kapcsolatban, illetve az élő kórokozót tartalmazó vakcinákkal másodlagosan átvitt fertőzésekkel kapcsolatban korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az élő kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása klinikailag manifesztálódó fertőzések kialakulásához vezethet, a disszeminált fertőzéseket is beleértve. Élő kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása a Flixabival egyidejűleg nem javasolt.

*In utero* infliximab-expozíció után átesett csecsemőknél a születés után végzett BCG vakcinációt követően fatális kimenetelű disszeminált Bacillus Calmette–Guérin (BCG) fertőzésről számoltak be. *In utero* infliximab-expozíció után átesett csecsemők esetében a születést követően legalább 6 hónapos várakozási időt javasolt tartani az élő kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása előtt (lásd 4.6 pont).

A terápiás alkalmazású fertőző ágensek egyéb alkalmazása, mint pl. az élő, gyengített baktériumok (pl. hólyagtumrok esetén alkalmazott intravesicalis BCG-kezelés), klinikailag manifesztálódó fertőzések kialakulásához vezethetnek, a disszeminált fertőzéseket is beleértve. Terápiás alkalmazású fertőző ágensek alkalmazása Flixabi-kezeléssel egyidejűleg nem javasolt.

### Autoimmun folyamatok

A TNF-gátló kezelés okozta relatív TNF<sub>α</sub>-hiány autoimmun folyamatot indukálhat. Ha a Flixabi-kezelést követően a betegnél lupusszerű tünetegyüttes fejlődik ki, és kétszálú-DNS elleni antitest- pozitívitás áll fenn, tilos tovább adni a Flixabit (lásd 4.8 pont).

### Neurológiai történések

A TNF-gátlók, köztük az infliximab alkalmazását összefüggésbe hozták központi idegrendszeri demyelinisatiós betegségek, köztük sclerosis multiplex, valamint perifériás demyelinisatiós betegségek, köztük Guillan–Barré-szindróma újonnan jelentkező vagy súlyosbodó klinikai és/vagy radiológiai tüneteinek megjelenésével. A Flixabi alkalmazása előtt gondosan mérlegelni kell a TNF-gátló kezelés haszon/kockázat arányát olyan betegek esetében, akiknél a demyelinisatiós betegség a közelmúltban

alakult ki, vagy a kórelőzményben ez szerepel. Ha ezek a betegségek kialakulnak, a Flixabi-kezelés befejezését kell mérlegelni.

#### Malignomák és lymphoproliferatív betegségek

A TNF-gátló szerekkel végzett, klinikai vizsgálatok kontrollos fázisai során a TNF-gátlót kapott betegek körében nagyobb számban észleltek malignomákat, köztük lymphomát, mint a kontrollcsoport betegeinél. Az infliximabbal az összes jóváhagyott indikációban végzett klinikai vizsgálat során az infliximabbal kezelt betegek esetében magasabb volt a lymphoma incidenciája, mint az az általános népesség körében várható, de a lymphoma kialakulása ritka volt. A TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél a forgalomba hozatalt követően leukaemiás eseteket jelentettek. A hosszú ideje fennálló, magas aktivitású gyulladós betegségben szenvedő rheumatoid arthritises betegek esetében a lymphoma, illetve a leukaemia kialakulásának kockázata alapvetően fokozott, ami bonyolítja a kockázat megbecslését.

Egy feltáró jellegű klinikai vizsgálatban, melyben az infliximabalkalmazását középsúlyos-súlyos krónikus obstruktív tüdőbetegségben (COPD) szenvedőkön mérték fel, az infliximabbal kezelt betegeknél több malignomát jelentettek, mint a kontrollok esetében. Minden beteg kórtörténetében erős dohányzás szerepelt. Körültekintően kell eljárni, amikor az alkalmazást olyan betegek esetében tervezik, akiknél fokozott a malignomák kockázata az erős dohányzás miatt.

Jelenlegi ismereteink szerint a TNF-gátló kezelésben részesülő betegeknél lymphoma, illetve egyéb malignus betegségek kialakulásának rizikója nem zárható ki (lásd 4.8 pont). Körültekintően kell eljárni, amikor TNF-gátló kezelést olyan betegek esetében terveznek, akiknek a kórtörténetében malignoma szerepel, illetve amikor kezelés folytatását tervezik olyan betegek esetében, akiknél malignoma alakul ki.

Szintén elővigyázatosság szükséges psoriasisos betegek esetében, akiknek a kórtörténetében kiterjedt immunszuppresszív vagy tartós PUVA-kezelés szerepel.

Forgalomba hozatalt követően a TNF-antagonistákkal – beleértve az infliximabot is – kezelt gyermekeknél, serdülőknél és fiatal felnőtteknél (22 éves korig), olykor halálos kimenetelű rosszindulatú daganatokat jelentettek (a kezelés elkezdése  $\leq$  18 éves kor). Az esetek hozzávetőleg fele lymphoma volt. A többi eset különféle rosszindulatú daganat volt, beleértve az általában immunszuppresszióval együttjáró, ritka típusú rosszindulatú daganatokat is. A TNF-antagonistákkal kezelt betegeknél nem zárható ki a rosszindulatú daganatok kialakulásának veszélye.

A forgalomba hozatalt követően hepatosplenicus T-sejtes lymphomás (HSTCL) eseteket jelentettek TNF-gátló kezelésben részesült (az infliximabot is beleértve) betegeknél. Ez a ritka típusú T-sejtes lymphoma nagyon agresszív lefolyású, és rendszerint halálos kimenetelű. E betegek majdnem mindegyike a TNF-gátlóval egyidejűleg vagy közvetlenül az előtt azatiopirin- vagy 6-merkaptopurin-kezelésben részesült. Az infliximabbal kapcsolatos esetek túlnyomó többsége Crohn-betegségben vagy colitis ulcerosában szenvedő betegeknél fordult elő, és többségük serdülő vagy fiatal férfi volt. Az AZA vagy 6-MP és a Flixabi együttadásának lehetséges veszélyét gondosan mérlegelni kell. A hepatosplenicus T-sejtes lymphoma kialakulásának kockázata a Flixabival kezelt betegeknél nem zárható ki (lásd 4.8 pont).

Melanomát és Merkel-sejtes karcinómát jelentettek TNF-gátló terápiával – beleértve az infliximabot is – kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). A bőr időszakos vizsgálata javasolt, különösen a bőrrák kockázati tényezőivel rendelkező betegeknél.

Egy, a svéd országos betegnyilvántartási adatok felhasználásával végzett, populációs, retrospektív kohorszvizsgálat az infliximabbal kezelt rheumatoid arthritises nők körében a méhnyakrák megnövekedett incidenciáját mutatta ki a biológiai kezelésben nem részesült betegekhez vagy az átlagpopulációhoz képest, beleértve a 60 év felettieket is. Az infliximabbal kezelt nőknél, beleértve a 60 év felettieket is, továbbra is rendszeres szűrővizsgálatot kell végezni.

Minden olyan colitis ulcerosás beteget, akinél fokozott a dysplasia, illetve a vastagbél-karcinóma kialakulásának veszélye (például hosszú ideje fennálló colitis ulcerosa, vagy primer szklerotizáló cholangitis), vagy akinek a távolabbi anamnézisében dysplasia, illetve vastagbél-karcinóma szerepel, dysplasia irányában rendszeres időközönként szűrni kell a terápia megkezdése előtt és a betegség

kórlefolyása alatt. A vizsgálatnak tartalmaznia kell kolonoszkópiát és biopsziákat, a helyi ajánlásoknak megfelelően. A jelenleg rendelkezésre álló adatok nem utalnak arra, hogy az infliximabkezelés befolyásolja-e a dysplasia vagy a vastagbélrák kialakulásának kockázatát.

Mivel nem határozták meg az infliximabmal kezelt, újonnan diagnosztizált dysplasiás betegek esetében a rákkialakulás fokozott veszélyének lehetőségét, a kezelőorvosnak alaposan mérlegelnie kell a kezelés folytatásának előnyét és kockázatát az egyes betegek esetében.

#### Szívelégtelenség

A Flixabit körültekintően kell használni enyhe fokú szívelégtelenség esetén (NYHA I/II).

A betegeket gondosan monitorozni kell, és a Flixabi-kezelést tilos folytatni, ha a szívelégtelenségnek újabb tünetei jelentkeznek, vagy a már meglévő tünetek rosszabbodnak (lásd 4.3 és 4.8 pont).

#### Hematológiai reakciók

TNF-antagonistákat, köztük infliximabot kapó betegeknél is beszámoltak pancytopeniáról, leukopeniáról, neutropeniáról és thrombocytopeniáról. Minden beteget tájékoztatni kell, hogy azonnal forduljon orvoshoz, amennyiben vérképzéssel kapcsolatos jeleket és tüneteket észlel (pl. tartós láz, bevérzések, vérzés, sápadtság). A Flixabi-kezelés leállítását igazolt, jelentős hematológiai eltérést mutató betegeknél meg kell fontolni.

#### Egyéb

Flixabi-del kezelt, műtéten – beleértve az arthroplastikát – átesett betegek esetében korlátozottak a biztonságosságra vonatkozó tapasztalatok. Műtétek tervezésénél figyelembe kell venni, hogy az infliximabnak hosszú a felezési ideje. Ha a beteget Flixabi-kezelés ideje alatt műteni kell, gondos monitorozásra van szükség a fertőzések vonatkozásában, és meg kell tenni a megfelelő intézkedéseket.

Crohn-betegségben a kezelésre való reagálás elmaradása fixált fibroticus szűkület jelenlétére utalhat, amely sebészeti kezelést igényelhet. Nincs arra utaló bizonyíték, hogy az infliximab fibrotikus szűkületet okozna, vagy azt súlyosbítaná.

#### Különleges betegcsoportok

##### Idősek

Az infliximabkezelés során, a 65 éves és ennél idősebb betegek körében gyakrabban fordult elő súlyos fertőzés, mint a 65 évesnél fiatalabb betegeknél. Ezek némelyike halálos kimenetelű volt. A fertőzésveszélyre idősek kezelése esetén különösen ügyelni kell (lásd 4.8 pont).

##### Gyermekek és serdülők

###### Fertőzések

Klinikai vizsgálatok során a gyermekgyógyászati betegpopulációnál gyakrabban jelentettek fertőzéseket, mint a felnőtt betegpopulációnál (lásd 4.8 pont).

###### Oltások

A gyermekgyógyászati betegeket, amennyiben lehetséges, a Flixabi-kezelés megkezdését megelőzően javasolt az aktuális vakcinációs módszertani ajánlásoknak megfelelő összes oltással ellátni. Az infliximab-kezelésben részesülő gyermekek és serdülők kaphatnak egyidejűleg oltásokat is, amennyiben azok nem tartalmaznak élő kórokozót (lásd 4.5 és 4.6 pont).

##### Malignómák és lymphoproliferatív kórképek

TNF-gátlókkal (az infliximabot is beleértve) kezelt (a terápiát  $\leq$  18 éves korban kezdték el) gyermekek, serdülők és fiatal felnőttek (22 éves korig) körében malignómákat jelentettek a forgalomba hozatalt követően, melyek olykor halálos kimenetelűek voltak. Körülbelül az esetek felében lymphomákról volt szó. A többi eset különböző malignómákat, beleértve a ritka, általában az immunszuppresszióval összefüggő malignómákat foglalt magában. A TNF-gátlókkal kezelt gyermekek és serdülők esetében a malignómák kialakulásának a kockázata nem zárható ki.

A forgalomba hozatalt követően hepatosplenicus T-sejtes lymphomás (HSTCL) eseteket jelentettek TNF-gátló kezelésben részesült (az infliximabot is beleértve) betegeknel. Ez a ritka típusú T-sejtes lymphoma nagyon agresszív lefolyású, és rendszerint halálos kimenetelű. E betegek majdnem mindegyike a TNF-gátlóval egyidejűleg vagy közvetlenül az előtt azatiopirin- vagy 6-merkaptopurin-kezelésben részesült. Az infliximabval kapcsolatos esetek túlnyomó többsége Crohn-betegségben vagy colitis ulcerosában szenvedő betegeknel fordult elő, és többségük serdülő vagy fiatal férfi volt. Az AZA vagy 6-MP és a Flixabi együttes adásának lehetséges veszélyét gondosan mérlegelni kell. A hepatosplenicus T-sejtes lymphoma kialakulásának a kockázata a Flixabival kezelt betegeknel nem zárható ki (lásd 4.8 pont).

#### Nátriumtartalom

A Flixabi kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”. A Flixabi azonban 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid infúziós oldatban hígítandó. Ezt kontrollált nátrium diétán levő betegeknel figyelembe kell venni (lásd 6.6 pont).

### **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Rheumatoid arthritisben, arthritis psoriaticában és Crohn-betegségben szenvedő betegeknel vannak arra utaló jelek, hogy az egyidejűleg alkalmazott metotrexát és más immunmodulátor csökkenti az infliximabval szembeni antitestek kialakulását és növeli a plazmában az infliximab koncentrációját. Az eredmények azonban nem teljesen megbízhatók, mivel az infliximab szérumanalízisének és az infliximabval szembeni antitestek meghatározásának módszerei nem elég pontosak.

A kortikoszteroidok nincsenek hatással klinikailag jelentős mértékben az infliximab farmakokinetikájára.

Nem javasolt a Flixabi és olyan egyéb biológiai terápiák – beleértve az anakinrát és az abataceptet – együttes alkalmazása, melyeket ugyanazoknak a betegségeknek a kezelésére alkalmaznak, mint a Flixabi-et (lásd 4.4 pont).

Élő kórokozót tartalmazó vakcinák alkalmazása Flixabi-kezeléssel egyidejűleg nem javasolt. *In utero* infliximab-expozíció után átesett csecsemőknél a születést követően legalább 6 hónapig szintén nem javasolt élő kórokozót tartalmazó vakcinákat alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Terápiás alkalmazású fertőző ágensek alkalmazása Flixabival egyidejűleg nem javasolt. (lásd 4.4 pont).

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Fogamzóképes korban lévő nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek fontolóra kell venniük megfelelő fogamzásgátló módszer alkalmazását a terhesség megelőzésére, és azt az utolsó Flixabi-kezelés után legalább 6 hónapig folytatniuk kell.

#### Terhesség

A prospektív módon gyűjtött, csekély számú, infliximab-hatásnak kitett terhesség, amely ismert kimenetelű élveszületéssel végződött, beleértve az első trimeszter alatti, körülbelül 1100 expozíciót is - nem jelzi az újszülötteknél előforduló rendellenességek gyakoriságának növekedését.

Egy Észak-Európában végzett, megfigyeléses vizsgálat alapján a terhesség alatt (immunmodulánsokkal/kortikoszteroidokkal vagy ezek nélkül, 270 terhesség) infliximab-hatásnak kitett nőknél megnövekedett kockázatot (esélyhányados, 95%-os CI; p-érték) figyeltek meg császármetszés (1,50, 1,14-1,96; p = 0,0032), koraszülés (1,48, 1,05-2,09; p = 0,024) a gesztációs időhöz viszonyítva kis termet (2,79, 1,54-5,04; p = 0,0007) és alacsony születési súly (2,03, 1,41-2,94; p = 0,0002) tekintetében a csak immunmodulátorok- és/vagy kortikoszteroidok hatásának kitett nőkhöz képest (6460 terhesség). Az infliximab-expozíció és/vagy az alapbetegség súlyosságának esetleges szerepe továbbra sem egyértelmű.

A TNF $\alpha$ -gátlást okozó hatása miatt a terhes nőnek adott infliximab hatással lehet az újszülött normál immunválaszára. Egereken végzett fejlődéstani toxicitásvizsgálat során, olyan analóg antitestet használva, amely szelektíven gátolja az egér-TNF $\alpha$  funkcionális aktivitását, nem tapasztaltak anyai károsodásra, embriotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló jeleket (lásd 5.3 pont).

Korlátozott klinikai tapasztalat áll rendelkezésre. Az infliximabot terhesség alatt csak akkor szabad alkalmazni, ha az egyértelműen szükséges.

Az infliximab átjut a placentán, és a terhesség alatt infliximabbal kezelt nők csecsemőinek szérumában a születés után legfeljebb 6 hónapig kimutatható volt. In utero infliximab-expozíciót követően a csecsemők nagyobb fertőzésveszélynek lehetnek kitéve, beleértve a súlyos, disszeminált fertőzést is, amely fatális is válhat. *In utero* infliximabexpozíción átesett csecsemőknél a születés után legalább 6 hónapig nem ajánlott élő kórokozót tartalmazó vakcina (pl.: BCG-vakcina) alkalmazása (lásd 4.4 és 4.5 pont). Agranulocytosissal járó eseteket szintén jelentettek (lásd 4.8 pont).

#### Szoptatás

Nem ismert, hogy az infliximab kiválasztódik-e a humán anyatejbe, vagy hogy lenyelést követően szisztémásan felszívódik-e. Mivel a humán immunglobulinok kiválasztódnak az anyatejbe, az utolsó Flixabi-kezelést követő legalább 6 hónapig tilos a szoptatás.

#### Termékenység

Nem áll rendelkezésre elegendő preklinikai adat az infliximab fertilitásra és általános reprodukzív funkciókra gyakorolt hatásának megállapításához (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Flixabi kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A Flixabi alkalmazását követően előfordulhat szédülés (lásd 4.8 pont).

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatokban a leggyakoribb, gyógyszerrel összefüggő mellékhatás a felsőlégúti fertőzés volt, amely az infliximabbal kezelt betegek 25,3%-ánál jelent meg, szemben a kontroll betegek 16,5%-ával. A legsúlyosabb, TNF-gátló-kezeléssel összefüggő, az infliximabbal kapcsolatban jelentett, gyógyszer okozta mellékhatások közé tartozott a HBV reaktivációja, pangásos szívelégtelenség, súlyos fertőzések (beleértve a sepsist, opportunist fertőzéseket és a tuberkulózist), szérumbetegség (késleltetett túlérzékenységi reakciók), haematológiai reakciók, szisztémás lupus erythematosus/lupus-szerű tünetegyüttes, demyelinisációs kórképek, hepatobiliáris történések, lymphomák, HSTCL, leukaemia, Merkel-sejtes karcinóma, melanóma, gyermekekben kialakult malignóma, sarcoidosis/sarcoid-szerű reakció, intestinális vagy perianális tályog (Crohn-betegségben) és súlyos infúziós reakciók (lásd 4.4 pont).

#### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az 1. táblázatban felsorolt, gyógyszerrel összefüggő mellékhatások klinikai vizsgálatokból, valamint forgalomba hozatalt követő tapasztalatokból származnak, melyek némelyike halálos kimenetelű volt. A szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások a következő előfordulási arány szerint vannak csoportosítva (nagyon gyakori  $\geq 1/10$ ; gyakori  $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ; nem gyakori  $\geq 1/1000$  -  $< 1/100$ ; ritka  $\geq 1/10\ 000$  -  $< 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyossági sorrendben kerülnek megadásra.

## 1. táblázat

### Mellékhatások a klinikai vizsgálatok során és a forgalomba hozatalt követően

Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	
Nagyon gyakori:	Vírusfertőzés (pl. influenza, herpeszvírus-fertőzés).
Gyakori:	Bakteriális fertőzések (pl. sepsis, cellulitis, tályog).
Nem gyakori:	Tuberculosis, gombafertőzések (pl. candidiasis, körömgombásodás).
Ritka:	Meningitis, opportunisták fertőzések (mint pl. invazív gombafertőzések [pneumocystosis, histoplasmosis, aspergillosis, coccidioidomycosis, cryptococcosis, blastomycosis], bakteriális fertőzések [atípusos mycobacterium-fertőzés, listeriosis, salmonellosis] és vírusfertőzések [cytomegalovírus]), parazita-fertőzések, hepatitis B reaktivációja.
Nem ismert:	Vakcina-áttöréses fertőzés ( <i>in utero</i> infliximab-expozíciót követően)*.
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	
Ritka:	Lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, Hodgkin-kór, leukaemia, melanoma, méhnyakrák.
Nem ismert:	Hepatosplenikus T-sejtes lymphoma (elsősorban serdülő és fiatal felnőtt Crohn-betegségben vagy colitis ulcerosában szenvedő férfiaknál), Merkel-sejtes karcinóma, Kaposi-sarcoma.
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Neutropenia, leukopenia, anaemia, lymphadenopathia.
Nem gyakori:	Thrombocytopenia, lymphopenia, lymphocytosis.
Ritka:	Agranulocytosis (beleértve az <i>in utero</i> infliximab-expozíciót átesett csecsemőket is), thromboticus thrombocytopeniás purpura, pancytopenia, haemolyticus anaemia, idiopathiás thrombocytopeniás purpura.
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
Gyakori:	Allergiás légúti tünetek.
Nem gyakori:	Anaphylaxiás reakció, lupusszerű tünetegyüttes, szérumbetegség, szérumbetegség-szerű reakció.
Ritka:	Anaphylaxiás shock, vasculitis, sarcoidoszerű reakció.
Pszichiátriai kórképek	
Gyakori:	Depresszió, álmatlanság.
Nem gyakori:	Amnesia, izgatottság, zavartság, aluszékonyság, idegesség.
Ritka:	Apátia.
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
Nagyon gyakori:	Fejfájás.
Gyakori:	Vertigo, szédülés, hypaesthesia, paraesthesia.
Nem gyakori:	Görcs, neuropathia.
Ritka:	Myelitis transversa, központi idegrendszeri demyelinisációs kórképek (sclerosismultiplex-szerű betegség és opticus neuritis), perifériás demyelinisációs kórképek (pl. Guillain-Barré-szindróma, krónikus gyulladással demyelinisációs polyneuropathia és multifocalis motoros neuropathia).
Nem ismert:	Az infúzióval szoros időbeli összefüggésben álló cerebrovascularis események.
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
Gyakori:	Conjunctivitis.
Nem gyakori:	Keratitis, szemtájéki vízenyője, árpa.
Ritka:	Endophthalmitis.
Nem ismert:	Átmeneti látásvesztés az infúzió alatt vagy a beadástól számított 2 órán belül.
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
Gyakori:	Tachycardia, palpitatio.
Nem gyakori:	Szívelégtelenség (újkeletű vagy súlyosbodó), arrhythmia, syncope, bradycardia.
Ritka:	Cyanosis, pericardialis folyadékgyülem.
Nem ismert:	Myocardialis ischaemia/myocardialis infarctus.
Érbetegségek és tünetek	

<p>Gyakori: Hypotensio, hypertensio, ecchymosis, hóhullám, kipirulás.  Nem gyakori: Perifériás ischaemia, thrombophlebitis, haematoma.  Ritka: Keringési elégtelenség, petechia, vasospasmus.</p>
<p>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek  Nagyon gyakori: Felső légúti fertőzések, sinusitis.  Gyakori: Alsó légúti fertőzések (pl. bronchitis, pneumonia), dyspnoe, orrvérzés.  Nem gyakori: Tüdőödéma, bronchospasmus, pleuritis, pleuralis folyadékgyülem.  Ritka: Interstitialis tüdőbetegség (beleértve a gyorsan progrediáló betegséget, a tüdőfibrozist és a pneumonitist).</p>
<p>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek  Nagyon gyakori: Hasi fájdalom, hányinger.  Gyakori: Gyomor-bél rendszeri vérzés, hasmenés, dyspepsia, gastrooesophagealis reflux, székrekedés.  Nem gyakori: Bélperforáció, bélszűkület, diverticulitis, pancreatitis, ajakgyulladás.</p>
<p>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek  Gyakori: Májműködési zavar, emelkedett transzamináz-szint.  Nem gyakori: Hepatitis, hepatocellularis károsodás, epehólyag-gyulladás.  Ritka: Autoimmun hepatitis, sárgaság.  Nem ismert: Májelégtelenség.</p>
<p>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei  Gyakori: Újonnan kezdődő, ill. súlyosbodó psoriasis, beleértve a pustulosus (elsősorban tenyéri és talpi) psoriasist, csalánkiütés, kiütés, viszketés, hyperhidrosis, bőrszárazság, gombás bőrgyulladás, ekzema, alopecia.  Nem gyakori: Hólyagos kiütés, seborrhoea, rosacea, szemölcs, fokozott szaruképződés, rendellenes bőrpigmentáció.  Ritka: Toxicus epidermalis necrolysis, Stevens–Johnson-szindróma, erythema multiforme, furunculosis, lineáris IgA bullosus dermatosis (LABD), akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP), lichenoid reakciók.  Nem ismert: A dermatomyositis tüneteinek súlyosbodása.</p>
<p>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei  Gyakori: Ízületi fájdalom, izomfájdalom, hátfájás.</p>
<p>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek  Gyakori: Húgyúti fertőzés.  Nem gyakori: Vesemedence-gyulladás.</p>
<p>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek  Nem gyakori: Hüvelygyulladás.</p>
<p>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók  Nagyon gyakori: Infúziós reakció, fájdalom.  Gyakori: Mellkasi fájdalom, fáradtság, láz, reakció a beadás helyén, hidegrázás, ödéma.  Nem gyakori: Sebgyógyulási zavar.  Ritka: Granulomatosis elváltozások.</p>
<p>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei  Nem gyakori: Autoantitest-pozitivitás.  Ritka: Komplementfaktor-eltérések.</p>

\* beleértve a szarvasmarha-tuberculosist is (disszeminált BCG-fertőzés), lásd 4.4 pont

### Kiválasztott mellékhatások leírása

#### Infúziós reakciók

Klinikai vizsgálatokban infúziós reakciónak neveztek minden olyan nemkívánatos eseményt, mely az infúzió alatt vagy az infúziót követő 1 órán belül alakult ki. A III. fázisú klinikai vizsgálatokban az infliximabbal kezelt betegek 18%-a tapasztalt infúzióval kapcsolatos reakciót, szemben a placebóval kezelt betegek 5%-ával. Összességében az infliximab és immunmodulátor kombinációt kapó betegekhez viszonyítva az infliximab monoterápiában részesülő betegek magasabb arányánál észleltek infúzióval kapcsolatos reakciót. A betegek körülbelül 3%-ánál szakították meg a kezelést infúzióval kapcsolatos reakciók miatt, és valamennyi beteg állapota orvosi beavatkozás mellett vagy a nélkül rendeződött. Azok



közül az infliximab-kezelésben részesülő betegek közül, akiknél infúziós reakció jelentkezett az indukciós kezelés során a 6. hétig, 27%-uknál észleltek infúziós reakciót a 7. héttől az 54. hétig tartó fenntartó kezelés alatt. Azok közül a betegek közül, akiknél nem észleltek infúziós reakciót az indukciós kezelés alatt, 9%-uknál jelentkezett infúziós reakció a fenntartó kezelés során.

Egy rheumatoid arthritisben szenvedő betegeken végzett klinikai vizsgálatban (ASPIRE) az első 3 infúziót 2 óra alatt kellett beadni. Azoknál a betegeknél, akiknél nem jelentkeztek súlyos infúziós reakciók, az ezt követő infúziók beadási idejét, legfeljebb 40 percre lehetett lecsökkenteni. Ebben a vizsgálatban a betegek hatvanhat százaléka (1040-ből 686) legalább egy 90 perces, vagy annál rövidebb ideig tartó rövidített infúziót kapott, a betegek 44%-a pedig (1040-ből 454) legalább egy 60 perces, vagy annál rövidebb ideig tartó rövidített infúziót kapott. Azok közül az infliximabbal kezelt betegek közül, akik legalább egy rövidített infúziót kaptak, infúziós reakciók a betegek 15%-ánál léptek fel és súlyos infúziós reakciók a betegek 0,4%-ánál jelentkeztek.

Egy klinikai vizsgálatban, melyet Crohn-betegségben szenvedő betegek részvételével végeztek (SONIC), infúziós reakció az infliximab monoterápiát kapó betegek 16,6%-ánál (27/163), az infliximabot AZA-val kombinációban kapó betegek 5%-ánál (9/179) és az AZA monoterápiát kapó betegek 5,6%-ánál (9/161) fordult elő. Egy esetben, infliximab monoterápiában részesülő betegnél alakult ki súlyos infúziós reakció (<1%).

A forgalomba hozatalt követően esetenként anaphylactoid reakciók, köztük laryngealis/pharyngealis oedema és súlyos bronchospasmus, továbbá görcsroham, kialakulása jelentkezett az infliximab alkalmazásakor (lásd 4.4 pont).

Az infliximabinfúzió alatt vagy a beadástól számított 2 órán belül bekövetkező, átmeneti látásvesztéséről számoltak be. Myocardialis ischaemiát/infarctust (olykor halálos kimenetelűt) és arrythmiát jelentettek, némelyiket az infliximab infúzióval szoros időbeli összefüggésben; cerebrovascularis eseményeket szintén jelentettek az infliximab infúzióval szoros időbeli összefüggésben.

#### *Az infliximab ismételt adását követő infúziós reakciók*

Egy, a hosszú távú fenntartó kezelés és a betegség fellángolását követően megismételt infliximab indukciós kezelési séma (maximum 4 infúzió a 0., 2., 6. és 14. héten) hatásosságának és biztonságosságának összehasonlítása céljából középsúlyos, illetve súlyos psoriasisos betegeken végeztek klinikai vizsgálatot. A betegek nem részesültek semmilyen kiegészítő immunszuppressziós kezelésben. Az ismételt kezelésben részesülő betegek 4%-ánál (8/219) jelentkezett súlyos infúziós reakció, míg a fenntartó kezelésben részesülőknél ez az arány <1% (1/222) volt. A súlyos infúziós reakciók nagyrésze a második infúzió során jelentkezett, a 2. héten. Az utolsó fenntartó adag és az első ismételt kezelési adag között eltelt idő 35-től 231 napig terjedt. A tünetek a teljesség igénye nélkül a következők voltak: dyspnoe, urticaria, arcödéma és hypotensio. Az infliximabkezelést mindegyik esetben megszakították és/vagy egyéb kezelést alkalmaztak, mely a tünetek és panaszok teljes megszűnését eredményezte.

#### *Késleltetett túlérzékenység*

A klinikai vizsgálatokban a késleltetett túlérzékenységi reakciók nem voltak gyakoriak, és 1 évnél rövidebb infliximabmentes időszak után jelentkeztek. A psoriasisos vizsgálatokban a késleltetett túlérzékenységi reakciók a kezelés korai szakaszában jelentkeztek. Ennek tünetei közt szerepelt izomfájdalom, és/vagy ízületi fájdalom, lázzal és/vagy kiütéssel, néhány betegnél viszketéssel, arc, kéz, vagy ajaködémával, dysphagiával, urticariával, torokfájással és fejfájással.

Az egy évnél hosszabb infliximabmentes időszak után jelentkező késleltetett túlérzékenységi reakciókra vonatkozólag nem elégségesek a rendelkezésre álló adatok, azonban a klinikai vizsgálatokból származó korlátozott mennyiségű adat arra enged következtetni, hogy a késleltetett túlérzékenységi reakció fellépésének veszélye az infliximabmentes időszak hosszának növekedésével fokozódik (lásd 4.4 pont). Crohn-betegségben szenvedő betegeken ismételt infúziós kezeléssel végzett 1 éves klinikai vizsgálatban (ACCENT I vizsgálat) a szérumbetegség-szerű reakciók előfordulási gyakorisága 2,4% volt.

### Immunogenitás

Azokban a betegekben, akiknél infliximabbal szembeni antitestek jelentek meg, az infúziós reakciók kialakulásának esélye is nagyobb volt (kb. 2-3 szoros). Úgy tűnik, hogy az egyidejű immunosuppressziós kezelés csökkentette az infúziós reakciók gyakoriságát.

Azokban a klinikai vizsgálatokban, ahol egyszer vagy többször adagolták az infliximabot 1-20 mg/ttkg dózisban, infliximabbal szembeni antitesteket mutattak ki az immunosuppresszánsal kezelt betegek 14%-ában, és az immunosuppressziós terápia nélküli betegek 24%-ában. Olyan rheumatoid arthritises betegekben, akik az ajánlott dózisu ismételt kezelést kapták metotrexáttal, 8%-ban alakult ki infliximabbal szemben antitest. Az arthritis psoriaticában szenvedő betegek közül, akik 5 mg/ttkg dózist kaptak metotrexáttal együtt vagy a nélkül, összességében a betegek 15%-ában jelentek meg antitestek (a metotrexátot kapó betegek 4%-ában, míg a kiinduláskor metotrexátot nem kapó betegek 26%-ában jelentek meg antitestek). Crohn-betegségben szenvedő betegeknél a fenntartó kezelés mellett immunosuppresszáns terápiaiban is részesülők összesen 3,3%-ánál, az abban nem részesülők 13,3%-ánál jelent meg infliximab elleni antitest. Az antitestek előfordulási gyakorisága 2-3-szor nagyobb volt az időszakosan kezelt betegek esetében. Metodikai korlátok miatt a negatív eredmény nem zárja ki infliximabbal szembeni antitest jelenlétét. Néhány betegben, akikben magas koncentrációjú, infliximabbal szembeni antitest alakult ki, egyértelműen csökkent a hatásosság.

Egyidejű immunomoduláns adagolása nélkül fenntartó infliximab-kezelésben részesült psoriasisos betegek körülbelül 28%-ában alakult ki antitest az infliximabbal szemben (lásd 4.4 pont: „Infúziós reakciók és túlérzékenység”).

### Fertőzések

Infliximabbal kezelt betegekben tuberkulózis, bakteriális fertőzés, a szepszist és a tüdőgyulladást is beleértve, invazív gomba-, vírus- és más opportunist fertőzések kialakulását észlelték. Ezek közül a fertőzések közül némelyik halálos kimenetelű volt; a leggyakrabban jelentett opportunist fertőzések, 5% feletti halálozási aránnyal, a pneumocystosis, a candidiasis, a listeriosis és az aspergillosis (lásd 4.4 pont) voltak.

Klinikai vizsgálatokban az infliximabbal kezelt betegek 36%-át kezelték fertőzések miatt, a placebóval kezelt betegek 25%-ával szemben.

A rheumatoid arthritis klinikai vizsgálataiban során a súlyos fertőzések gyakorisága, beleértve a tüdőgyulladást is, magasabb volt az infliximab plusz metotrexát-kezelésben részesülő betegeknél, különösen a 6 mg/kg vagy e feletti adagoknál, mint a csak metotrexátot kapóknál (lásd 4.4 pont).

A forgalomba hozatalt követő spontán mellékhatás-bejelentésekben a fertőzések voltak a leggyakrabban előforduló súlyos mellékhatások. Néhány esetben a fertőzéses megbetegedés kimene- tele halálos volt. A bejelentett halálesetek közel 50%-a a fertőzéssel volt összefüggésben. Beszámoltak – esetenként halálos kimenetelű - tuberkulózisokról, beleértve a miliaris és az extrapulmonalis tuberkulózist is (lásd 4.4 pont).

### Malignomák és lymphoproliferatív betegségek

Az infliximabbal folytatott klinikai vizsgálatokban, melyek során 5780 beteget kezeltek, az összességében 5494 beteg-évnél megfelelő időszak alatt 5 esetben fordult elő lymphoma, és 26, lymphomától eltérő malignomát észleltek, szemben a 941 beteg-évnél megfelelő 1600 fős placebocsoport 1, lymphomától eltérő malignomájával (lymphoma nem fordult elő).

Az infliximabbal folytatott klinikai vizsgálatok, hosszú távú biztonsági, legfeljebb 5 éves követési periódusai során, melyek 6234 beteg-évnél felelnek meg (3210 beteg), 5 esetben jelentettek lymphomát és 38 esetben lymphomától eltérő malignomát.

Malignomás esetekről, a lymphomákat is beleértve, a forgalomba hozatalt követően is beszámoltak (lásd 4.4 pont).

Egy feltáró jellegű klinikai vizsgálatban, melyet középsúlyos-súlyos COPD-ben szenvedő, aktuálisan vagy korábban dohányzó betegen végeztek, 157 felnőtt beteget kezeltek az infliximab hasonló dózisaival, mint amit rheumatoid arthritisben és Crohn-betegségben alkalmaznak. Közülük 9 betegnél alakult ki malignus betegség, köztük 1 lymphoma. A követési idő mediánja 0,8 év volt (5,7%-os előfordulási

gyakoriság [95%-os CI 2,65% - 10,6%]). A 77 kontrollbeteg közül egy esetben jelentettek malignus betegséget (követési idő mediánja 0,8 év; előfordulási gyakoriság 1,3% [95%-os CI 0,03% - 7,0%]). A malignus betegségek többségükben a tüdőben vagy a fej-nyak régióban alakultak ki.

Egy populációs, retrospektív kohorszvizsgálat az infliximabbal kezelt rheumatoid arthritises nők körében a méhnyakrák megnövekedett incidenciáját mutatta ki a biológiai kezelésben nem részesült betegekhez vagy az átlagpopulációhoz képest, beleértve a 60 év felettieket is (lásd 4.4 pont).

Ezenkívül a forgalomba hozatalt követően hepatosplenikus T-sejtes lymphomás eseteket jelentettek infliximabkezelésben részesült betegeknél, akiknek túlnyomó többsége Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedett, és akiknek többsége serdülő vagy fiatal felnőtt férfi volt (lásd 4.4 pont).

### Szívelégtelenség

Egy II. fázisú klinikai vizsgálatban, melynek célja az infliximab hatásának vizsgálata volt pangásos szívelégtelenségben (CHF), azt találták, hogy nagyobb volt a szívelégtelenség rosszabbodása miatt bekövetkező mortalitás gyakorisága az infliximabkezelésben részesülőknél, különösen a magasabb, 10 mg/ttkg-os dózis (vagyis a jóváhagyott legmagasabb dózis kétszerese) mellett. A vizsgálatban 150 NYHA III-IV osztályba tartozó CHF beteg (bal kamrai ejekciós frakció  $\leq 35\%$ ) kapott 3 alkalommal 5 mg/ttkg, vagy 10 mg/ttkg dózisban infliximab- vagy placeboinfúziót 6 hét alatt. A 38. vizsgálati hétig 101 infliximabkezelésben részesült betegből 9 esetben (ketten 5 mg/ttkg-os és heten 10 mg/ttkg-os dózisban kapták a kezelést) következett be halál, míg a 49 placebo-kezelt betegből egy haláleset fordult elő.

A forgalomba hozatalt követően infliximabbal kezelt betegek esetében beszámoltak szívelégtelenség rosszabbodásáról beazonosítható kiváltó tényező mellett vagy a nélkül. A forgalomba hozatalt követően beszámoltak szívelégtelenség kialakulásáról is, köztük olyan szívelégtelenségben szenvedő betegekről, akiknek korábban nem volt ismert szív- és érrendszeri betegsége. Ezen betegek közül néhányan 50 évesnél fiatalabbak voltak.

### Hepatobiliáris történések

Klinikai vizsgálatokban infliximabkezelésben részesülő betegeknél enyhe és közepes fokú ALAT (GPT) és ASAT (GOT) emelkedést figyeltek meg anélkül, hogy ez súlyos májkárosodásba torkollott volna. A normálérték felső határának 5-szörösét elérő vagy azt meghaladó ALAT-emelkedést figyeltek meg (lásd 2. táblázat). Az infliximabterápiában részesülőknél, akár monoterápiában kapták a betegek az infliximabot, akár más immunszuppresszív anyagokkal kombinálva, nagyobb arányban figyelték meg az aminotranszferáz szintek emelkedését (az ALAT emelkedés gyakoribb volt, mint az ASAT emelkedés), mint a kontrollcsoportban. Az aminotranszferáz szintek emelkedésének legtöbbje átmenti jellegű volt; azonban néhány betegnél ez az emelkedés hosszabb ideig fennállt. Általánosságban elmondható, hogy azok a betegek, akiknél a kialakuló ALAT és ASAT emelkedés nem járt tünetekkel, az eltérés csökkent, illetve megszűnt az infliximabkezelés folytatása mellett, vagy a kezelés leállításával, avagy a kísérő terápia módosításával. A forgalomba hozatal utáni megfigyelésekben infliximabkezelésben részesülő betegeknél beszámoltak sárgaságról és hepatitisről, mely közül néhány eset autoimmun jellegzetességeket mutatott (lásd 4.4 pont).

## 2. táblázat

### Klinikai vizsgálatokban emelkedett ALAT (GPT)-aktivitást mutató betegek aránya

Indikáció	Betegek száma <sup>3</sup>		Utánkövetési idő középértéke (hét) <sup>4</sup>		$\geq 3$ x normálérték felső határa		$\geq 5$ x normálérték felső határa	
	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab
Rheumatoid arthritis <sup>1</sup>	375	1087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Crohn-betegség <sup>2</sup>	324	1034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Gyermekkori Crohn-betegség	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4%	N/A	1,5%
Colitis ulcerosa	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Gyermekkori colitis ulcerosa	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7%	N/A	1,7%

Spondylitis ankylopoetica	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Arthritis psoriatica	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Plakk psoriasis	281	1175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

- 1 A placebo-csoport betegei metotrexát-kezelésben, míg az infliximab-csoport betegei infliximab- és metotrexát-kezelésben részesültek.
- 2 A placebo-csoport betegei az ACCENT I-ben és az ACCENT II-ben - a két III. fázisú, Crohn-betegségben folytatott vizsgálatban – 5 mg/ttkg kezdő infliximab adagot kaptak a vizsgálat kezdetén, és placebót a fenntartó kezelés során. A placebo fenntartó csoportba randomizált, majd később az infliximab csoportba átsorolt betegeket az ALAT-vizsgálat szempontjából az infliximab csoportban vették figyelembe. A Crohn betegségben-folytatott IIIb fázisú vizsgálatban (SONIC) a placebo-karba sorolt betegek aktív kontrollként 2,5 mg/ttkg/nap AZA-t kaptak a placebo infliximab infúzió mellett.
- 3 Azoknak a betegeknek a száma, akiknél értékelték az ALAT-szintet
- 4 Az utánkövetési idő középértéke a kezelt betegek adatain alapul.

### Antinukleáris antitestek (ANA)/Kétszálú DNS (dsDNS) elleni antitestek

Klinikai vizsgálatokban infliximabbal kezelt, a kiinduláskor ANA-negatív betegek körülbelül fele vált ANA-pozitívvá a vizsgálat során, szemben a placebo-kezelésben részesült betegek egyötödével. Infliximabbal kezelt beteg közül körülbelül 17% esetében észleltek újonnan kialakult dsDNS elleni antitestet, míg a placebóval kezelt beteg közül ez 0% volt. Az utolsó értékeléskor az infliximabbal kezelt betegek 57%-a pozitív maradt a dsDNS elleni antitestre. Lupus és lupusszerű tünetegyüttesrel kapcsolatos bejelentések azonban továbbra sem gyakoriak (lásd 4.4 pont).

### Gyermekek és serdülők

#### Juvenilis rheumatoid arthritises betegek

Az infliximabot egy vizsgálat során 120, metotrexát ellenére aktív juvenilis rheumatoid arthritisben szenvedő betegen vizsgálták (életkor: 4-17 év). A betegek 3, illetve 6 mg/ttkg infliximabot kaptak a 3-adagos indukciós kezelés (0, 2, 6. vagy 14, 16, 20. hét), valamint az azt követő fenntartó kezelés során, minden 8. héten, metotrexáttal kombinálva.

#### Infúziós reakciók

Az infúziós reakciók gyakorisága a juvenilis rheumatoid arthritisben szenvedő betegek 3 mg/ttkg-os adagot kapó csoportjánál 35%, a 6 mg/ttkg-os adagot kapók csoportjánál pedig 17,5% volt. A 3 mg/ttkg-os infliximabcsoportban a 60 beteg közül 4-nél fordult elő súlyos infúziós reakció és 3 beteg jelentett valószínű anafilaxiás reakciót (ezek közül kettő a súlyos infúziós reakciók között volt). A 6 mg/ttkg-os csoportban 57 betegből 2-nél fordult elő súlyos infúziós reakció, s ezek közül egy volt valószínű anafilaxiás reakció (lásd 4.4 pont).

#### Immunogenitás

Infliximab elleni antitestek a 3 mg/ttkg-ot kapó betegek 38%-ánál, míg a 6 mg/ttkg-ot kapó betegek 12%-ánál alakultak ki. Az antitest titerek jelentősen magasabbak voltak a 3 mg/ttkg-os csoportban a 6 mg/ttkg-os csoporttal összehasonlítva.

#### Fertőzések

Fertőzések a 3 mg/ttkg-ot kapó gyermekek 68%-ánál (41/60) alakultak ki 52 hét alatt, a 6 mg/ttkg infliximabot kapó gyermekek 65%-ánál (37/57) 38 hét alatt és a placebót kapó gyermekek 47%-ánál (28/60) 14 hét alatt (lásd 4.4 pont).

#### Gyermekgyógyászati Crohn-betegek

A REACH vizsgálatban (lásd 5.1 pont) a következő mellékhatásokat jelentették gyakrabban gyermekgyógyászati Crohn-betegeknél, mint felnőtt Crohn-betegeknél: anaemia (10,7%), vér a székletben (9,7%), leukopenia (8,7%), kipirulás (8,7%), vírusfertőzés (7,8%), neutropenia (6,8%), bakteriális fertőzés (5,8%), légúti allergiás reakció (5,8%). Ezenkívül csonttörést (6,8%) is jelentettek – ok-okozati összefüggést azonban nem állapítottak meg. A további külön figyelmet érdemlő események tárgyalása az alábbiakban található.

### *Infúziós reakciók*

A REACH vizsgálatban a randomizált betegek 17,5%-a tapasztalt 1 vagy több infúziós reakciót. Súlyos infúziós reakciók nem voltak, továbbá a REACH-vizsgálatban 2 betegnél jelentkezett nem súlyos anafilaxiás reakció.

### *Immunogenitás*

Infliximab elleni antitesteket 3 (2,9%) gyermekgyógyászati betegnél mutattak ki.

### *Fertőzések*

A REACH vizsgálat során a randomizált, infliximabbal kezelt betegek 56,3%-ánál jelentettek fertőzést. Gyakrabban jelentettek fertőzést azoknál a betegeknél, akik 8 hetente, mint akik 12 hetente kapták az infúziót (73,6% és 38,0%), míg súlyos fertőzést 3 beteg esetében jelentettek a 8 hetenkénti, és 4 betegnél a 12 hetenkénti fenntartó kezelést kapó terápiás csoportban. A leggyakrabban jelentett fertőzés a felsőlégúti fertőzés és pharyngitis, a leggyakrabban jelentett súlyos fertőzés a tályog volt. Három tüdőgyulladás (1 súlyos) és két herpes zoster esetet (mindkettő nem súlyos) jelentettek.

### Colitis ulcerosában szenvedő gyermekek

Összességében, a gyermekkori colitis ulcerosa vizsgálatban (C0168T72) és a felnőttkori colitis ulcerosa vizsgálatokban (ACT 1 és ACT 2) jelentett mellékhatások általában konzisztensek voltak. A C0168T72 vizsgálatban a leggyakoribb mellékhatások a felső légúti fertőzések, pharyngitis, hasi fájdalom, láz és fejfájás voltak. A leggyakoribb nemkívánatos esemény a colitis ulcerosa súlyosbodása volt, melynek előfordulási gyakorisága magasabb volt a fenntartó kezelést 12 hetente, mint azt 8 hetente kapó betegeknél.

### *Infúziós reakciók*

Összességében, 60 kezelt beteg közül 8-nál (13,3%) fordult elő egy vagy több infúziós reakció, 22-ből 4 (18,2%) a 8 hetente, 23-ből 3 (13,0%) a 12 hetente fenntartó kezelést kapó terápiás csoportban. Súlyos infúziós reakciókat nem jelentettek. Az összes infúziós reakció enyhe vagy közepes intenzitású volt.

### *Immunogenitás*

Infliximab elleni antitesteket 4 (7,7%) betegnél mutattak ki az 54. hétig.

### *Fertőzések*

A C0168T72 vizsgálatban kezelt 60 beteg közül 31 (51,7%) betegnél jelentettek fertőzéseket és 22 (36,7%) esetben orális vagy parenterális antibiotikum-kezelésre volt szükség. A C0168T72 vizsgálatban a fertőzések aránya hasonló volt a Crohn-betegségben szenvedő gyermekek körében végzett vizsgálatához (REACH), de magasabb volt a colitis ulcerosában szenvedő felnőtteken végzett vizsgálatokban (ACT 1 és ACT 2) tapasztaltnál képest. A C0168T72 vizsgálatban a fertőzések teljes incidenciája 13/22 (59%) volt a 8 hetente és 14/23 (60,9%) a 12 hetente fenntartó kezelést kapó terápiás csoportban. A felsőlégúti fertőzések (7/60 [12%]) és a pharyngitis (5/60 [8%]) voltak a leggyakrabban jelentett légzőszervi fertőzések. Súlyos fertőzéseket a kezelt betegek 12%-ánál (7/60) jelentettek.

Ebben a vizsgálatban több beteg volt a 12 és 17 év közötti korcsoportban (45/60 [75,0%]), mint a 6 és 11 év közötti korcsoportban (15/60 [25,0%]). Bár a betegek száma mindegyik alcsoportban túl kevés ahhoz, hogy bármilyen végleges következtetést lehessen levonni az életkor biztonságossági eseményekre gyakorolt hatásáról, a súlyos nemkívánatos eseményeket tapasztaló és a nemkívánatos események miatt a kezelést abbahagyó betegek aránya magasabb volt a fiatalabb korcsoportban, mint az idősebb korcsoportban. Noha a fertőzések aránya is magasabb volt a fiatalabb korcsoportban, a súlyos fertőzések aránya viszont hasonló volt a két korcsoportban. A nemkívánatos események és az infúziós reakciók összaránya a 6 és 11 év közötti valamint a 12 és 17 év közötti korcsoportban hasonló volt.

### Forgalomba hozatalt követő tapasztalat

Infliximab kapcsán gyermekgyógyászati populációban előforduló, a forgalomba hozatalt követő, spontán, súlyos mellékhatások között szerepelt a hepatosplenikus T-sejtes lymphoma, az átmeneti májenzimeltérések, a lupusszerű tünetegyüttes és a pozitív autoantitestek (lásd 4.4 és 4.8 pont).

## Különleges betegcsoportokkal kapcsolatos további információk

### Idősek

A rheumatoid arthritisben végzett klinikai vizsgálatokban a súlyos fertőzések gyakorisága nagyobb volt a 65 éves vagy annál idősebb, infliximab- és metotrexát-kezelésben részesülő betegek (11,3%), mint a 65 évesnél fiatalabb betegek esetén (4,6%). A metotrexát monoterápiában részesülő, 65 éves vagy annál idősebb betegeknél a súlyos fertőzések gyakorisága 5,2%, míg a 65 évesnél fiatalabbaknál ez 2,7% volt (lásd 4.4 pont).

### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Túlادagolásról nem számoltak be. Az egyszeri adagok 20 mg/ttkg mennyiségig nem váltottak ki toxikus hatásokat.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszánsok, tumor nekrozis faktor alfa (TNF<sub>α</sub>) gátló anyagok, ATC kód: L04AB02

A Flixabi hasonló biológiai gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján: (<http://www.ema.europa.eu>) érhető el.

### Hatásmechanizmus

Az infliximab egy, az emberből és egy egérféléből származó, kimérikus monoklonális antitest, mely nagy affinitással kötődik a TNF<sub>α</sub>-nak mind az oldható, mind a transzmembrán formájához, de nem kötődik a limfotoxin-alfához (TNF<sub>β</sub>).

### Farmakodinámiás hatások

A legkülönbözőbb *in vitro* bioassay-kben tapasztaltak szerint az infliximab meggátolja a TNF<sub>α</sub> funkcionális aktivitását. Transzgenetikus egerekben, ahol a humán TNF<sub>α</sub> folyamatos expressziója következtében polyarthritis alakul ki, az infliximab meggátolta a betegség megjelenését, a kifejlődött betegségben pedig az ízületi kopások regenerációját tette lehetővé. *In vivo*, az infliximab gyorsan stabil komplexeket képez a humán TNF<sub>α</sub>-val, amely folyamat így a TNF<sub>α</sub> bioaktivitásának csökkenését eredményezi.

Rheumatoid arthritises betegek ízületeiben emelkedett TNF<sub>α</sub> koncentrációt találtak, mely korrelál a betegség fokozott aktivitásával. Rheumatoid arthritisben az infliximabbal történő kezelés csökkentette a gyulladásosejtek beszűrődését az ízület gyulladt területére, továbbá a celluláris adhéziót, a kemotaxist és a szöveti degradációt befolyásoló molekulák expresszióját. Infliximab-kezelés után a betegeknél az alapértékhez viszonyítva csökkent szérumban interleukin 6 (IL-6) és C-reaktív protein szintet és a csökkent hemoglobinszintű rheumatoid arthritises betegeknél emelkedett hemoglobinszintet figyeltek meg. A kezelt betegek sejtjeivel összehasonlítva, a perifériás vérben a lymphocyták nem mutattak további szignifikáns mennyiségi és proliferációs képességbeli csökkenést az *in vitro* alkalmazott mitotikus ingerekre. Psoriasisos betegeknél az infliximabkezelés csökkentette az epidermalis gyulladást, és normalizálta a keratinocyták differenciálódását a psoriasisos plakkokban. Arthritis psoriaticában a rövid távú infliximabkezelés csökkentette a T-sejtek és a vérérdények számát a synoviumban és a psoriasisos bőrben.

Az infliximab-kezelés előtt és az után 4 héttel vett vastagbél-biopszia szövettani értékelése a detektálható TNF $\alpha$  jelentős csökkenését mutatta. A Crohn-betegek infliximab-kezelésének köszönhetően a C-reaktív protein gyulladási marker rendszerint magas szérumszintje is jelentősen csökkent. Az infliximabbal kezelt betegek perifériás összefehérvérsejtszáma minimális mértékben változott, jóllehet a lymphocyt-, monocyt- és neutrofilszám a normál tartományhoz közelített. Az infliximab-kezelésben részesülő betegek perifériás vérének mononukleáris sejtjei (PBMC) az ingerekre nem mutattak csökkent proliferatív válaszadási képességet a kezeletlen betegekkel összehasonlítva, és nem figyeltek meg jelentős változást a stimulált PBMC citokintermelésében sem. A bélnyálkahártya lamina propria rétegéből biopsziával vett mononukleáris sejtek elemzése azt mutatta, hogy az infliximab-kezelés a TNF $\alpha$  és a  $\gamma$ -interferon expressziójára képes sejtek számát csökkentette. További szövettani vizsgálatok alapján bebizonyosodott, hogy az infliximab-kezelés csökkenti a gyulladási sejtek infiltrációját a bél érintett területeire és csökkenti e helyeken a gyulladási markerek jelenlétét. A bélnyálkahártya endoszkópos vizsgálatai kimutatták a mucosa regenerációját infliximabbal kezelt betegekénél.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### Felnőttkori rheumatoid arthritis

Az infliximab hatékonyságát két multicentrikus, randomizált, kettős vak, kulcsfontosságú klinikai vizsgálatban mérték fel: ATTRACT és ASPIRE. Mindkét vizsgálatban megengedett volt állandó dózisú folsav, orális kortikoszteroid ( $\leq 10$  mg/nap) és/vagy nem szteroid gyulladáscsökkentő (non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID) egyidejű adása.

Az elsődleges végpont a tünetek és panaszok csökkenése volt, melyet az American College of Rheumatology kritériumai alapján értékelték (ACR20 az ATTRACT esetében, meghatározó ACR-N az ASPIRE esetében), valamint a strukturális ízületi károsodás megelőzése és a fizikális funkciók javulása. A tünetek és panaszok csökkenését jelentette, ha a fájdalmas és duzzadt ízületek száma legalább 20%-kal kevesebb lett (ACR20) és javulás mutatkozott a következő 5 kategória közül 3 esetében: (1) a vizsgáló általános megítélése, (2) a beteg általános megítélése, (3) funkcióképesség/korlátozottság mértéke, (4) vizuális analóg fájdalomskála, (5) vörösvérsejt-süllyedés vagy C-reaktív protein érték. Az ACR-N ugyanazokat a kategóriákat használja, mint az ACR20, számításakor a duzzadt ízületi számban, fájdalmas ízületi számban bekövetkezett legkisebb százalékos javulást és a fennmaradó 5 összetevő középértékét veszik figyelembe. A kezek és lábakon a strukturális ízületi károsodást (erózió, ízületi rés szűkülete) a van der Heijde-módosított Sharp pontszám (0-440) alkalmazásával, a kiindulási értékhez viszonyított változás alapján határozták meg. A betegek fizikális funkcióit jellemző pontszám kiindulási értékének időbeli, átlagos változását egy egészségfelmérő kérdőív (Health Assessment Questionnaire; HAQ: 0-3 skála) alapján határozták meg.

Az ATTRACT vizsgálat a kezelésre adott választ értékelte a 30., 54. és 102. héten egy placebo-kontrollos vizsgálatban, melyben 428, metotrexát-kezelés ellenére aktív rheumatoid arthritisben szenvedő beteg vett részt. A betegek körülbelül 50%-a a III. funkcionális osztályba tartozott. A betegek placebót vagy 3 mg/ttkg, illetve 10 mg/ttkg infliximabot kaptak a 0., 2. és 6. héten, majd ezt követően 4 vagy 8 hetenként. A vizsgálatba való beválasztás előtti 6 hónapban minden beteg stabil dózisban kapta a metotrexátot (középérték 15 mg/hét), és a vizsgálat végéig ezt a stabil dózist kellett tovább kapniuk. Az 54. hét eredményeit (ACR20, van der Heijde-módosított Sharp összpontszám és HAQ) a 3. táblázat mutatja. A 30. és 54. héten az összes, infliximabbal kezelt csoportban nagyobb mértékű volt a klinikai válasz (ACR50 és ACR70), összehasonlítva a csak metotrexáttal kezelt csoporttal.

Az 54. héten a strukturális ízületi károsodás (erózió, ízületi rés szűkülete) progressziójának csökkenését figyelték meg az összes, infliximabbal kezelt csoportban (3. táblázat).

Az 54. héten megfigyelt hatások a 102. hétig fennmaradtak. Az abbamaradt kezelések miatt nem lehet meghatározni az infliximabbal, illetve a csak metotrexáttal kezelt csoportok közötti hatás különbségének nagyságát.

**3. táblázat**  
**ACR20-ra, strukturális ízületi károsodásra és fizikális funkciókra kifejtett hatás az 54. héten,**  
**ATTRACT**

	Kontroll <sup>a</sup>	infiximab <sup>b</sup>				Összes
		3 mg/ttkg 8 hetente	3 mg/ttkg 4 hetente	10 mg/ttkg 8 hetente	10 mg/ttkg 4 hetente	Infiximab <sup>b</sup>
ACR20-as választ adó beteg/értékelt beteg (%)	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Összpontszám <sup>d</sup> (van der Heijde-módosított Sharp pontszám)						
Változás a kiinduláshoz képest (átlag ± SD <sup>c</sup> )	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Középérték (Interkvartilis tartomány)	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)
Progressziómentes beteg/értékelt beteg (%) <sup>c</sup>	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
HAQ időbeli változása a kiinduláshoz képest <sup>e</sup> (értékelt beteg)	87	86	85	87	81	339
Átlag ± SD <sup>c</sup>	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

<sup>a</sup> kontroll = Minden betegnek aktív rheumatoid arthritise volt a vizsgálatba való beválasztás előtti 6 hónapos stabil dózisu metotrexát-kezelés ellenére, és a vizsgálat végéig ezt a stabil dózist kellett tovább kapniuk. Megengedett volt állandó dózisu (≤ 10 mg/nap) orális kortikoszteroid és/vagy NSAID egyidejű adása, továbbá a betegek folsavpótlásban részesültek.

<sup>b</sup> minden infiximab-kezelést metotrexát- és folsavkombinációban adtak, néhányat kortikoszteroid és/vagy NSAID mellett

<sup>c</sup> p < 0,001 minden infiximabbal kezelt csoport esetében, a kontrollhoz képest

<sup>d</sup> a nagyobb érték súlyosabb ízületi károsodást jelent.

<sup>e</sup> HAQ = egészségfelmérő kérdőív (Health Assessment Questionnaire): nagyobb érték kisebb mértékű korlátozottságot jelent.

Az ASPIRE vizsgálat a kezelésre adott választ értékelte az 54. héten 1004 metotrexáttal korábban nem kezelt, korai (betegség fennállásának ideje ≤ 3 év, középérték 0,6 év) aktív rheumatoid arthritisen szenvedő (duzzadt és fájdalmas ízületi szám középértéke rendre 19 és 31) betegben. Minden beteg kapott metotrexátot (optimalizáltan 20 mg/hét dózisban a 8. hétre) és vagy placebót, vagy 3 mg/ttkg, illetve 6 mg/ttkg dózisban infiximabot a 0., 2. és 6. héten, majd ezt követően minden 8. héten. Az 54. heti eredményeket a 4. táblázat mutatja.

Az 54 hetes kezelést követően az infiximab mindkét dózisa metotrexáttal kombinálva statisztikailag szignifikánsan nagyobb javulást eredményezett a tünetekben az önmagában alkalmazott metotrexáthoz képest, amit az ACR20, 50 és 70 választ elérő betegek százalékos arányával határoztak meg.

Az ASPIRE-ben a betegek több mint 90%-ának volt legalább 2 értékelhető röntgenfelvétele. A strukturális károsodás progressziójának lassulása volt tapasztalható a 30. és az 54. héten az infiximab + metotrexát csoportban, összehasonlítva a csak metotrexáttal kezelt csoporttal.

**4. táblázat**  
**ACRn-re, strukturális ízületi károsodásra és fizikális funkciókra kifejtett hatás az 54. héten,**  
**ASPIRE**

	Placebo + MTX	Infiximab + MTX		
		3 mg/ttkg	6 mg/ttkg	Összevont
Randomizált betegek	282	359	363	722
Százalékos ACR-javulás				
Átlag ± SD <sup>a</sup>	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Változás a kiinduláshoz képest a van der Heijde-módosított Sharp összpontszámában <sup>b</sup>				



Átlag ± SD <sup>a</sup>	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Közéérték	0,43	0,00	0,00	0,00
A 30-tól az 54. hétig időben átlagolt HAQ-javulás a kiinduláshoz képest <sup>c</sup>				
Átlag ± SD <sup>d</sup>	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

<sup>a</sup> < 0,001 minden infliximab-kezelési csoportra a kontrollal összehasonlítva.

<sup>b</sup> a nagyobb érték súlyosabb ízületi károsodást jelent.

<sup>c</sup> HAQ = egészségfelmérő kérdőív (Health Assessment Questionnaire): nagyobb érték kisebb mértékű korlátozottságot jelent.

<sup>d</sup> p = 0,030 és < 0,001 rendre a 3 mg/ttkg és a 6 mg/ttkg kezelési csoportokra a placebo + MTX-tal összehasonlítva.

A rheumatoid arthritisben alkalmazott dózistitrálást alátámasztó adatok az ATTRACT-, az ASPIRE- és a START vizsgálatból származnak. A START egy randomizált, multicentrikus, kettős vak, 3-karú, párhuzamos csoportú biztonságossági vizsgálat volt. Az egyik vizsgálati kar (2. csoport, n = 329) nem kielégítően reagáló betegeinél megengedték a dózis titrálását 1,5 mg/ttkg-onkénti emeléssel, 3 mg/ttkg-tól 9 mg/ttkg-ig. A betegek többségénél (67%) nem volt szükség a dózis titrálására. A dózistitrálást igénylő betegek 80%-ánál klinikai választ tapasztaltak, s ezek többsége (64%) mindössze egyetlen 1,5 mg/ttkg-os dózismódosítást igényelt.

### Felnőttkori Crohn-betegség

#### *Indukciós kezelés közepes, illetve súlyos fokú, aktív Crohn-betegségben*

Az egyszeri adagolású infliximab-kezelés hatásosságát aktív Crohn-betegek (Crohn-betegség Aktivitási Index (CDAI) ≥ 220; ≤ 400) esetén értékelték egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos dózis-hatás vizsgálatban, melyet 108 betegen végeztek. A 108 beteg közül 27-et kezeltek az infliximab ajánlott, 5 mg/ttkg-os adagjával. Előzetesen egyik beteg sem reagált megfelelően a korábban alkalmazott hagyományos kezelésre. A stabil dózisban egyidejűleg alkalmazott hagyományos kezelés megengedett volt, melyet a betegek 92%-a továbbra is kapott.

Az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akik klinikai választ tapasztaltak, ami definíció szerint az alapállapothoz képest CDAI ≥ 70 pontos javulás a 4. heti értékelés során úgy, hogy közben a Crohn-betegség miatt nem emelték az egyéb gyógyszerek adagját, illetve nem végeztek sebészeti beavatkozást. A 4. héten választ mutató betegek állapotát tovább figyelték a 12. hétig. A másodlagos végpontok közé tartozott a 4. héten klinikai remisszióban levő (CDAI < 150), illetve az idő függvényében klinikai választ mutató betegek aránya.

Az egyszeri, 5 mg/ttkg-os adag beadását követően a 4. héten 22/27 (81%) infliximabbal kezelt beteg ért el klinikai választ, míg ez 4/25 (16%) placebóval kezelt betegnél következett be (p < 0,001). Szintén a 4. héten, 13/27 (48%) infliximabbal kezelt betegnél volt tapasztalható klinikai remisszió (CDAI < 150), míg ez 1/25 (4%) placebóval kezelt betegnél következett be. Választ már két héten belül megfigyeltek, a maximális hatás pedig a 4. héten volt tapasztalható. A 12. heti, utolsó értékeléskor 13/27 (48%) infliximabbal kezelt beteg továbbra is adott klinikai választ.

#### *Fenntartó kezelés közepes, illetve súlyos fokú, aktív Crohn-betegségben szenvedő felnőtteknél*

Az ismételt infliximab infúziók hatásosságát egy 1 éves vizsgálatban tanulmányozták (ACCENT I). Összesen 573, közepesen súlyos/súlyos, aktív Crohn-betegségben szenvedő beteg (CDAI ≥ 220 ≤ 400) kapott egyszeri 5 mg/ttkg infúziót a 0. héten. A beválasztott 580 beteg közül 178 (30,7%) besorolása súlyos volt (CDAI pontszám > 300 és kiegészítő kortikoszteroid és/vagy immunosuppresszív-kezelés), amely megfelel a javallatoknál megadott populációnál leírtaknak (lásd 4.1 pont). A 2. héten értékelték a betegek klinikai válaszát és a három kezelési csoport - fenntartó placebo-kezelés, 5 mg/ttkg fenntartó kezelés és 10 mg/ttkg fenntartó kezelés - egyikébe sorolták őket, véletlenszerűen. Mindhárom csoport ismételt infúziókat kapott a 2., 6. héten, majd minden 8. héten.

Az 573 véletlenszerűen besorolt beteg közül 335 (58%) mutatott választ a 2. héten. Ezeket a betegeket 2. héten reagálóknak nevezték el, és belevették őket az elsődleges kiértékelésbe (lásd 5. táblázat). A 2. héten választ nem mutató betegek közül 32% (26/81) a fenntartó placebo-kezelési csoportban és 42%

(68/163) az infliximab csoportban a 6. hétre klinikai választ mutatott. Ezután már nem volt különbség a csoportok között a késői választ mutatók számában.

Az elsődleges társvégpontok voltak még: a klinikai remisszióban lévő betegek aránya (CDAI < 150) a 30. héten, valamint a válasz megszűnéséig eltelt idő az 54. hétig vizsgálva. A kortikoszteroidok fokozatos leépítése a 6. hét után megengedett volt.

### 5. táblázat

#### A válaszadás és a remisszió arányára gyakorolt hatások; az ACCENT I-ből származó adatok (2. héten reagálók)

	ACCENT I (2. héten reagálók) betegek %-ban		
	Placebo fenntartó (n = 110)	Infliximab fenntartó 5 mg/kg (n = 113) (p-érték)	Infliximab fenntartó 10 mg/kg (n = 112) (p-érték)
A válasz megszűnéséig eltelt idő közéértéke az 54. hétig vizsgálva	19 hét	38 hét (0,002)	> 54 hét (< 0,001)
<b>30. hét</b>			
Klinikai válasz <sup>a</sup>	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Klinikai remisszió	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Szteroid-mentes remisszió	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
<b>54. hét</b>			
Klinikai válasz <sup>a</sup>	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Klinikai remisszió	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Tartós szteroid-mentes remisszió <sup>b</sup>	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

<sup>a</sup> CDAI csökkenés  $\geq 25\%$  és  $\geq 70$  pont.

<sup>b</sup> CDAI < 150 mind a 30., mind az 54. héten, és szteroid-kezelés mentesség az 54. hetet megelőző 3 hónap során azoknál a betegeknél, akik kiinduláskor kortikoszteroidot kaptak.

Azoknak a betegeknél, akik a kezelésre reagáltak ugyan, de ezután a kedvező klinikai hatás megszűnt, a 14. héttől elkezdve megengedték, hogy áttérjenek az eredeti randomizáció szerinti csoportjuk adagjánál 5 mg/ttkg-mal magasabb infliximab adagra. A klinikai hatást 5 mg/ttkg fenntartókezelés mellett elvesztő betegek 89%-a (50/56) a 14. hét után reagált a 10 mg/ttkg-mal végzett kezelésre.

Az életminőségi mutatókban javulás, a betegséggel összefüggő hospitalizációban, valamint a kortikoszteroid alkalmazásban pedig csökkenés mutatkozott a 30. és 54. hétnél a fenntartó infliximab-kezelési csoportokban, összehasonlítva a fenntartó placebo-csoporttal.

Az infliximabot AZA-val vagy anélkül, egy olyan randomizált, kettős vak, aktív komparátoros vizsgálatban (SONIC) értékelték, amelyben 508 közepes, illetve súlyos fokú, aktív Crohn-betegségben (CDAI  $\geq 220 \leq 450$ ) szenvedő beteg vett részt. A bevont betegek azelőtt nem részesültek sem biológiai sem immunszuppresszáns kezelésben, és betegségük medián időtartama 2,3 év volt. A vizsgálatba való belépéskor a betegek 27,4%-a szisztémás kortikoszteroidokat, 14,2%-a budeszolidot és 54,3%-a 5-ASA készítményeket kapott. A betegek randomizálás után vagy AZA vagy infliximab monoterápiát vagy infliximab és AZA kombinációs kezelést kaptak. Infliximabot a 0., 2., 6. héten, majd 8 hetente adták 5 mg/kg-os dózisban. Az AZA-t 2,5 mg/kg-os dózisban, naponta adták.

A vizsgálat elsődleges végpontja a 26. heti kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió volt, definíciója szerint azok a klinikai remisszióban lévő betegek (CDAI < 150), akik legalább 3 hete nem szedtek orális szisztémás kortikoszteroidokat (prednizon vagy azzal egyenértékű), vagy napi 6 mg budeszolidnál nagyobb adagot. Az eredményeket lásd a 6. táblázatban. Az AZA monoterápiás csoporthoz (16,5%) képest az infliximab monoterápiás csoportban (30,1%, p = 0,023) valamint az infliximabot AZA-val

kombinációban kapó csoportban (43,9%,  $p < 0,001$ ) szignifikánsan nagyobb volt a nyálkahártya gyógyulást mutató betegek aránya a 26. héten.

### 6. táblázat

#### A 26. héten kortikoszteroid-mentes klinikai remissziót elérő betegek százalékos aránya, SONIC

	AZA monoterápia	Infliximab monoterápia	Infliximab + AZA kombinációs terápia
<b>26. hét</b>			
Az összes randomizált beteg	30,0% (51/170)	44,4% (75/169) ( $p = 0,006$ )*	56,8% (96/169) ( $p < 0,001$ )*

\* A p-értékek az egyes infliximab-csoportoknak az AZA monoterápiás csoporttal való összehasonlítását képviselik.

Hasonló tendenciát figyeltek meg a kortikoszteroid-mentes klinikai remisszió elérésében az 50. héten. Ezenkívül az infliximab esetében IBDQ alapján mért életminőség javulást is megfigyeltek.

#### *Indukciós kezelés fisztulaképződéssel járó, aktív Crohn-betegségben*

Olyan, fisztulaképződéssel járó Crohn-betegségben szenvedő 94 betegben, akiknek a fisztulája már legalább 3 hónapja kialakult, szintén végeztek a hatékonyságot értékelő, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatot. Ezek közül 31 beteget kezeltek 5 mg/ttkg infliximabbal. A betegek megközelítően 93%-a kapott előzőleg antibiotikus vagy immunszuppresszív terápiát.

A stabil dózisban egyidejűleg alkalmazott hagyományos kezelés megengedett volt, melyek közül legalább egyféle terápiát a betegek 83%-a továbbra is kapott. A betegek placebót vagy infliximabot kaptak három alkalommal, a 0., 2. és 6. héten. A betegek állapotát 26 hétig figyelték meg. A vizsgálat elsődleges végpontja azon betegek aránya volt, akiknél klinikai választ tapasztaltak, ami definíció szerint legalább két, egymást (4 hét különbséggel) követő felülvizsgálat során az alapállapothoz képest  $\geq 50\%$ -os csökkenést jelent azon váladékozó fisztulák számában, amelyek enyhe nyomásra ürülnek, és közben nem növelték a Crohn-betegség egyéb gyógyszereinek alkalmazását, továbbá sebészeti beavatkozást sem végeztek a betegség miatt.

Az 5 mg/ttkg infliximab-kezelésben részesülő betegek 68%-a (21/31) ért el klinikai választ a placebóval kezelt betegek 26%-ával (8/31) szemben ( $p = 0,002$ ). Az infliximabbal kezelt csoportban a válasz megjelenési idejének medián értéke 2 hét volt. A válasz időtartamának medián értéke 12 hét volt. Ezenkívül az infliximabbal kezelt betegek 55%-ánál zárult be az összes fisztula, szemben a placebóval kezelt betegek 13%-ával ( $p = 0,001$ ).

#### *Fenntartó kezelés fisztulaképződéssel járó, aktív Crohn-betegségben*

A fisztulaképződéssel járó Crohn-betegségben szenvedő betegek esetében az infliximab ismételt adagolásának hatásosságát egy 1 éves vizsgálatban (ACCENT II) tanulmányozták. Összesen 306 beteg részesült 3 alkalommal, a 0., 2. és 6. héten 5 mg/ttkg-os infliximab-kezelésben. A kiinduláskor a betegek 87%-ának volt perianális fisztulája, 14%-ának hasi fisztulája, 9%-ának rectovaginalis fisztulája. A CDAI medián értéke 180 volt. A 14. héten 282 beteg klinikai választ értékelték, és véletlenszerű besorolás alapján placebót vagy 5 mg/ttkg infliximabot kaptak minden 8. héten, a 46. hétig.

A 14. héten reagálóknál (195/282) megvizsgálták az elsődleges végpontot, ami a randomizációtól a válasz megszűnéséig eltelt idő volt (lásd 7. táblázat). A kortikoszteroidok fokozatos leépítése a 6. hét után megengedett volt.

**7. táblázat**  
**A válaszadás arányára gyakorolt hatások; az ACCENT II-ből származó adatok (14. héten reagálók)**

	ACCENT II (14. héten reagálók)		
	Placebo fenntartó (n = 99)	Infliximab fenntartó (5 mg/kg) (n = 96)	p-érték
A válasz megszűnéséig eltelt idő középértéke az 54. hétig vizsgálva	14 hét	> 40 hét	< 0,001
<b>54. hét</b>			
Fisztulaválasz (%) <sup>a</sup>	23,5	46,2	0,001
Teljes fistulaválasz (%) <sup>b</sup>	19,4	36,3	0,009

<sup>a</sup> ≥ 4 hét alatt a váladékozó fistulák számának ≥ 50%-os csökkenése a kiindulási értékhez képest.

<sup>b</sup> Váladékozó fistula nincs.

Azok a betegek, akik a kezelésre kezdetben reagáltak ugyan, de ezt követően a válasz megszűnt, a 22. héttől kezdve áttérhettek egy aktív, ismételt kezelésre, az eredeti randomizáció szerinti csoportjuk adagjánál 5 mg/ttkg-mal magasabb infliximab adaggal, minden 8. héten. Az 5 mg/ttkg infliximab-csoportból azok a betegek, akik a fistula-válasz megszűnése miatt áttértek a 22. héten, 57% (12/21) reagált a 8 hetenként 10 mg/ttkg-mal végzett ismételt kezelésre.

A placebo- és az infliximab-csoport között nem volt szignifikáns különbség azon betegek arányát tekintve, akiknél az 54. héten az összes fistula tartós záródása volt tapasztalható, továbbá olyan tünetek vonatkozásában, mint a végbélfájdalom, tályogok és húgyúti fertőzés, illetve a kezelés idején újonnan kialakuló fistulák számára vonatkozóan.

Az infliximabbal 8 hetenként végzett fenntartó kezelés a placebohoz képest szignifikánsan csökkentette a betegséggel összefüggő hospitalizációk és műtétek gyakoriságát. Ezen túlmenően megfigyelhető volt a kortikoszteroid alkalmazás csökkenése és az életminőség javulása is.

#### Felnőttkori colitis ulcerosa

Az infliximab biztonságosságát és hatásosságát középsúlyos-súlyos aktív colitis ulcerosában (Mayo pontszám 6-12; endoszkópiás részpontszám ≥ 2) szenvedő, hagyományos kezelésre [per os kortikoszteroidok, aminoszalicilátok és/vagy immunmodulánsok (6-MP, azatioprin)] nem megfelelően reagáló felnőtteknél két (ACT 1 és ACT 2) randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálat során értékelték. Stabil dózisban, egyidejűleg alkalmazott aminoszalicilát, kortikoszteroid és/vagy immunmoduláns megengedett volt. Mindkét vizsgálat során a betegek randomizált módon részesültek placebóban, 5 mg/ttkg infliximab- vagy 10 mg/ttkg infliximabterápiában a 0., 2., 6., 14. és 22. héten, továbbá az ACT 1 vizsgálatban a 30., 38. és 46. héten. Kortikoszteroidok fokozatos leépítése a 8. hét után megengedett volt.

**8. táblázat**  
**A klinikai válaszra gyakorolt hatás, klinikai remisszió és nyálkahártya-gyógyulás a 8. és a 30. héten.**

**Az ACT 1 és ACT 2 vizsgálatból származó összesített adatok.**

	Placebo	Infliximab		
		5 mg/ttkg	10 mg/ttkg	Összesített
Randomizált vizsgálati alanyok	244	242	242	484
<b>Klinikai választ és tartós klinikai választ mutató vizsgálati alanyok aránya</b>				
Klinikai válasz a 8. héten <sup>a</sup>	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Klinikai válasz a 30. héten <sup>a</sup>	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Tartós klinikai válasz (klinikai válasz mind a 8., mind a 30. héten) <sup>a</sup>	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
<b>Klinikai remissziót és tartós remissziót mutató vizsgálati alanyok aránya</b>				
Klinikai remisszió a 8. héten <sup>a</sup>	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Klinikai remisszió a 30. héten <sup>a</sup>	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Tartós remisszió (remisszió mind a 8., mind a 30. héten) <sup>a</sup>	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%

Nyálkahártya-gyógyulást mutató vizsgálati alanyok aránya				
Nyálkahártya-gyógyulás a 8. héten <sup>a</sup>	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Nyálkahártya-gyógyulás a 30. héten <sup>a</sup>	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

<sup>a</sup> p < 0,001 mindegyik infliximab-kezelési csoportnál a placebohoz képest.

Az infliximab hatásosságát az 54. hétig az ACT 1 vizsgálatban mérték fel.

Az 54. héten az infliximab-kezelésben részesülő betegek összesített csoportjában 44,9% volt a klinikai válasz, míg a placebocsoportban 19,8% (p < 0,001). Klinikai remisszió és nyálkahártya-gyógyulás az 54. héten az infliximab-kezelésben részesülő betegek összesített csoportjában nagyobb százalékban volt jelen, mint a placebocsoportban (34,6%, ill. 16,5%, p < 0,001 és 46,1%, ill. 18,2%, p < 0,001). A tartós választ mutató és a tartós remisszióban levő betegek aránya az infliximab-kezelésben részesülő betegek összesített csoportjában az 54. héten nagyobb volt, mint a placebocsoportban (37,9%, ill. 14,0%, p < 0,001 és 20,2%, ill. 6,6%, p < 0,001).

A placebocsoporthoz képest az infliximab-kezelésben részesülő betegek összesített csoportjában a betegek nagyobb arányánál volt lehetséges a kortikoszteroidok leállítása úgy, hogy közben klinikai remisszióban maradtak a 30. héten (22,3%, ill. 7,2%, p < 0,001, összesített ACT 1 és ACT 2 adat) és az 54. héten (21,0%, ill. 8,9%, p = 0,022, ACT 1 adat) egyaránt.

Az ACT 1 és ACT 2 vizsgálatokból és azok kiterjesztéséből származó összesített adatoknak a kiindulástól az 54. hétig történő analízise a colitis ulcerosával összefüggő kórházi felvételek és sebészeti beavatkozások csökkenését mutatta ki infliximab-kezelés esetén. A colitis ulcerosával összefüggő kórházi felvételek száma szignifikánsan alacsonyabb volt az 5 és 10 mg/ttkg-os infliximab-kezelési csoportokban, mint a placebo-csoportban (kórházi felvételek átlagos száma 100 beteg-évre vonatkoztatva: 21 és 19 a placebo-csoportnál kimutatott 40-nel szemben; p = 0,019 és p = 0,007, az adott sorrend szerint). A colitis ulcerosával összefüggő sebészeti beavatkozások száma szintén alacsonyabb volt az 5 és 10 mg/ttkg-os infliximab-kezelési csoportban, mint a placebo-csoportban (sebészeti beavatkozások átlagos száma 100 beteg-évre vonatkoztatva: 22 és 19 a placebo-csoportnál kimutatott 34-gyel szemben; p = 0,145 és p = 0,022, az adott sorrend szerint).

A vizsgálati készítmény első infúzióját követően 54 héten belül bármikor colectomián átesett betegek arányát gyűjtötték össze és összesítették az ACT 1 és ACT 2 vizsgálatokból és azok kiterjesztéséből. Kevesebb beteg esett át colectomián az 5 mg/ttkg infliximab-csoportban (28/242 vagy 11,6% [N.S.]) és a 10 mg/ttkg infliximab-csoportban (18/242 vagy 7,4% [p = 0,011]), mint a placebo-csoportban (36/244; 14,8%).

A colectomia incidenciájának csökkenését egy másik randomizált, kettős vak vizsgálatban (C0168Y06) szintén vizsgálták kórházban kezelt (n = 45), közepesen súlyos, illetve súlyos aktív colitis ulcerosában szenvedő betegeknél, akik intravénás kortikoszteroidra nem reagáltak, ezért magasabb volt náluk a colectomia kockázata. Szignifikánsan kevesebb colectomiát végeztek a vizsgálati infúziótól számított 3 hónap alatt azoknál a betegeknél, akik egyetlen adag 5 mg/ttkg infliximabot kaptak, összehasonlítva a placebót kapó betegekkal (29,2% szemben a 66,7%-kal, az adott sorrend szerint, p = 0,017).

Az ACT 1 és ACT 2 vizsgálatok során az infliximab javította az életminőséget, amit egy betegség-specifikus felmérésben (IBDQ), valamint az általános, 36 pontos kérdőívben (SF-36) mutatott statisztikailag szignifikáns javulás igazolt.

#### Felnőttkori spondylitis ankylopoetica

A hatásosságot és biztonságosságot két, több központban végzett, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban mérték fel aktív spondylitis ankylopoeticában szenvedő betegeken (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) pontszám  $\geq 4$ ; és gerincfájdalom-pontszám  $\geq 4$ , egy 1-10 közötti numerikus mérési skálán).

Az első vizsgálatban (P01522), ami egy 3 hónapos kettős vak időszakot tartalmazott, 70 beteg kapott 5 mg/ttkg infliximabot vagy placebót a 0., 2. és 6. héten (mindkét csoportban 35 beteg). A 12. héttől kezdődően a placebót kapott betegeket átállították 5 mg/ttkg infliximabra 6 hetenként az 54. hétig. A vizsgálat első éve után 53 beteg folytatta a részvételt a vizsgálat nyílt kiterjesztésében, a 102. hétig.

A második vizsgálatban (ASSERT) 279 beteget randomizáltak, hogy vagy placebót (1. csoport, n = 78) vagy 5 mg/ttkg infliximabot (2. csoport, n = 201) kapjanak a 0., 2. és 6. héten, majd 6 hetenként a 24. hétig. Ezt követően mindegyik vizsgálati alany 6 hetenként infliximab-kezelésben részesült a 96. hétig. Az 1. csoport 5 mg/ttkg infliximabot kapott. A 2. csoportból azok a betegek, akiknél a 36. heti infúziótól kezdve 2 egymást követő ellenőrzéskor BASDAI  $\geq$  3 pontszámot állapítottak meg, 7,5 mg/ttkg infliximabot kaptak a 96. hétig.

Az ASSERT vizsgálatban a panaszokban és tünetekben bekövetkezett javulást már korán, a 2. héten megfigyelték. A 24. héten az ASAS 20 választ mutatók száma 15/78 (19%) volt a placebo-csoportban és 123/201 (61%) az 5 mg/ttkg infliximab-csoportban ( $p < 0,001$ ). A 2. csoportból 95 alany folytatta a részvételt 6 hetenként adagolt 5 mg/ttkg dózissal. A 102. héten 80 alany még mindig infliximab-kezelés alatt állt, és közülük 71 (89%) ASAS 20 választ mutatónak bizonyult.

A P01522 vizsgálatban a panaszokban és tünetekben bekövetkezett javulást szintén korán, már a 2. héten megfigyelték. A 12. héten a BASDAI 50 választ mutatók száma 3/35 (9%) volt a placebo-csoportban és 20/35 (57%) az 5 mg/ttkg-os csoportban ( $p < 0,01$ ). A részvételt 53 alany folytatta a 6 hetenként adagolt 5 mg/ttkg dózissal. A 102. héten 49 alany még mindig infliximab-kezelés alatt állt, és közülük 30 (61%) BASDAI 50 választ mutatónak bizonyult.

Mindkét vizsgálatban a fizikális funkció és az életminőség, amint azt a BASFI-val és az SF-36 fizikális komponensének értékével mérték, szignifikánsan javult.

#### Felnőttkori arthritis psoriatica

A hatásosságot és biztonságosságot két, több központban végzett, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban mérték fel aktív arthritis psoriaticában szenvedő betegeken.

Az első vizsgálatban (IMPACT) az infliximab hatásosságát és biztonságosságát 104, aktív, polyarticularis arthritis psoriaticában szenvedő betegen mérték fel. A 16 hetes, kettős vak időszak alatt a betegek 5 mg/ttkg infliximabot vagy placebót kaptak a 0., 2., 6. és 14. héten (52 beteg mindkét csoportban). A 16. héttől kezdődően a placebót kapott betegeket átállították infliximabra, és ezt követően minden beteg 5 mg/ttkg infliximabot kapott 8 hetenként legfeljebb 46 hétig. A vizsgálat első éve után 78 beteg folytatta a részvételt nyílt vizsgálati kiterjesztésben a 98. hétig.

A második vizsgálatban (IMPACT 2) az infliximab hatásosságát és biztonságosságát 200, aktív arthritis psoriaticában szenvedő betegen ( $\geq 5$  duzzadt ízület és  $\geq 5$  érzékeny ízület) mérték fel. A betegek negyvenhat százaléka folytatta a vizsgálatot stabil metotrexátdózis ( $\leq 25$  mg/hét) mellett. A 24 hetes kettős vak vizsgálati periódus idején, a betegek 5 mg/ttkg infliximabot vagy placebót kaptak a 0., 2., 6., 14. és 22. héten (mindkét csoportban 100 beteg). A 16. héten 47, placebót kapott beteget, akiknél a kiinduláshoz képest  $< 10\%$ -kal javult mind a duzzadt, mind pedig az érzékeny ízületek száma, infliximab indukciós kezelésre állították át (korai mentés). A 24. héten az összes placebóval kezelt beteget átsorolták infliximab indukciós kezelésre. Az adagolást az összes beteg esetében a 46. hétig folytatták.

Az IMPACT és IMPACT 2 lényeges hatásossági eredményei alább, a 9. táblázatban vannak feltüntetve:

**9. táblázat**  
**Az ACR-re és a PASI-ra kifejtett hatás az IMPACT és IMPACT 2-ben**

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (16. hét)	Infliximab (16. hét)	Infliximab (98. hét)	Placebo (24. hét)	Infliximab (24. hét)	Infliximab (54. hét)
Randomizált betegek	52	52	N/A <sup>a</sup>	100	100	100
ACR-válasz (betegek %-a)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR 20-válasz*	5 (10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
ACR 50-válasz*	0 (0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41 (41%)	33 (33%)
ACR 70-válasz*	0 (0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)

PASI-válasz (betegek %-a) <sup>b</sup>				
N	N/A	87	83	82
PASI 75-válasz**		1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

\* Beválogatás szerinti analízis, ahol a hiányzó adattal rendelkező betegeket a nem reagálók közé sorolták.

<sup>a</sup> Az IMPACT 98. heti adatai kombináltan tartalmazzák a placebo csoportból átsorolt és az infliximab-csoport betegeit, akik beléptek a nyílt vizsgálati kiterjesztésbe.

<sup>b</sup> A kiinduláskor PASI > 2,5-es értékű betegek esetében az IMPACT-ban, és a kiinduláskor a testfelszín > 3%-os psoriasisos bőrérzékenységgel betegek esetében az IMPACT 2-ben.

\*\* A PASI 75-válasz az IMPACT-ból nincs feltüntetve az alacsony mintaelemszám miatt;  $p < 0,001$  az infliximabot placebóval összehasonlítva a 24. héten az IMPACT 2-ben.

Az IMPACT-ban és az IMPACT 2-ben a klinikai választ már a 2. héten megfigyelték, mely a 98., illetve az 54. hétig fennmaradt. A hatásosságot metotrexát egyidejű adása mellett vagy a nélkül is igazolták. Az arthritis psoriaticára jellemző perifériás aktivitás paramétereiben (mint pl. a duzzadt ízületek száma, a fájdalmas/érzékeny ízületek száma, dactylitis és enthesopathia) csökkenés volt tapasztalható az infliximabbal kezelt betegeknél.

Az IMPACT2-ben a radiológiai változásokat mérték fel. Összegyűjtötték a vizsgálat megkezdésekor, a 24. valamint az 54. héten készített kéz és láb röntgenfelvételeket. A placebo-kezeléshez viszonyítva az infliximab-kezelés lassította a perifériás ízületi károsodás progresszióját a 24. heti elsődleges végpontnál, amit a kiindulási értékhez képest bekövetkezett változással mértek, és összesített modifikált vdH-S-értékben (van der Heijde Modified Sharp) adtak meg (az átlagos  $\pm$  SD-érték  $0,82 \pm 2,62$  volt a placebo-csoportban és  $-0,70 \pm 2,53$  volt az infliximab-csoportban;  $p < 0,001$ ). Az infliximab-csoportban az összesített modifikált vdH-S-érték 0 alatt maradt az 54. héten.

Az infliximabbal kezelt betegek jelentős javulást mutattak a fizikális funkcióban, amit a HAQ-rel mértek fel. Jelentős javulást mutattak ki az egészségügyi állapothoz kapcsolódó életminőség vonatkozásában is, amit az SF-36 fizikális és mentális komponenseinek összesített értékeivel mértek fel az IMPACT 2-ben.

### Felnőttkori psoriasis

Az infliximab hatékonyságát két multicentrikus, randomizált, kettős vak klinikai vizsgálatban mérték fel: SPIRIT és EXPRESS. Mindkét vizsgálatban a betegek plakk psoriasisban szenvedtek (testfelszín [BSA]  $\geq 10\%$ , valamint Psoriasis-kiterjedtség és Súlyosság Index [PASI] pontszám  $\geq 12$ ). Az elsődleges végpont mindkét vizsgálatban azon betegeknél a százalékos aránya volt, akik a kiinduláshoz képest  $\geq 75\%$ -os javulást értek el a PASI-ban a 10. hétre.

A SPIRIT az indukciós infliximab-kezelés hatékonyságát mérte fel 249, plakk psoriasisban szenvedő betegen, akik korábban PUVA- vagy szisztémás kezelésben részesültek. A betegek 3, illetve 5 mg/ttkg infliximabot vagy placebót kaptak a 0., 2. és 6. héten. Azok a betegek, akiknek a PGA- pontszáma  $\geq 3$  volt, a 26. héten a korábbival megegyező kezeléssel újabb infúziót kaphattak.

A SPIRIT-ben a 10. héten 75-ös PASI-t elérő betegek aránya 71,7% volt a 3 mg/ttkg-os infliximab-csoportban, 87,9% az 5 mg/ttkg-os infliximab-csoportban és 5,9% a placebo-csoportban ( $p < 0,001$ ). A 26. héten, 20 héttel az utolsó indukciós adag után, az 5 mg/ttkg-os csoportban a betegek 30%-ánál, a 3 mg/ttkg-os csoportban pedig 13,8%-ánál volt kimutatható 75-ös PASI. A 6. és 26. hét között a psoriasis tünetei fokozatosan visszatértek, a betegség relapszusáig eltelt medián idő  $> 20$  hét volt. Nem tapasztaltak rebound hatást.

Az EXPRESS az indukciós és fenntartó infliximab-kezelés hatékonyságát mérte fel 378, plakk psoriasisban szenvedő betegen. A betegek 5 mg/ttkg infliximab vagy placebo infúziót kaptak a 0., 2. és 6. héten, melyet a 8 hetenként ismételt fenntartó kezelés követett a placebo-csoportban a 22., az infliximab-csoportban a 46. hétig. A 24. héten a placebo-csoportban indukciós infliximab-kezelést (5 mg/ttkg) kezdtek, melyet fenntartó infliximab-kezelés (5 mg/ttkg) követett. A körömpsoriasis kiértékelését a körömpsoriasis súlyossági index (Nail Psoriasis Severity Index – NAPSI) alapján végezték. A betegek 71,4%-a részesült korábban PUVA-, metotrexát-, ciklosporin- vagy acitretin-kezelésben, akik azonban nem feltétlenül voltak terápiarezisztensek. A főbb eredmények a 10. táblázatban vannak feltüntetve. Az infliximabbal kezelt betegeknél szignifikáns PASI 50 válasz volt nyilvánvaló az első felülvizsgálat (2. hét) alkalmával, és PASI 75 válasz a második felülvizsgálat (6. hét) alkalmával. A

teljes vizsgálati populációval összehasonlítva, a hatékonyság hasonló volt a betegek azon alcsoportjában, akik korábban szisztémás kezelésben részesültek.

### 10. táblázat

**A PASI válasz és a PGA (a kezelőorvos szerinti általános értékelés – Physician Global Assessment) pontszámok összefoglalása és a körömtünetektől mentessé vált betegek aránya a 10., 24. és 50. héten. EXPRESS**

	Placebo → Infliximab 5 mg/ttkg (24. héten)	Infliximab 5 mg/ttkg
<b>10. hét</b>		
N	77	301
≥ 90%-os javulás	1 (1,3%)	172 (57,1%) <sup>a</sup>
≥ 75%-os javulás	2 (2,6%)	242 (80,4%) <sup>a</sup>
≥ 50%-os javulás	6 (7,8%)	274 (91,0%)
PGA tünetmentes (0) vagy minimális (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%) <sup>ab</sup>
PGA tünetmentes (0), minimális (1) vagy enyhe (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%) <sup>ab</sup>
<b>24. hét</b>		
N	77	276
≥ 90%-os javulás	1 (1,3%)	161 (58,3%) <sup>a</sup>
≥ 75%-os javulás	3 (3,9%)	227 (82,2%) <sup>a</sup>
≥ 50%-os javulás	5 (6,5%)	248 (89,9%)
PGA tünetmentes (0) vagy minimális (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%) <sup>a</sup>
PGA tünetmentes (0), minimális (1) vagy enyhe (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%) <sup>a</sup>
<b>50. hét</b>		
N	68	281
≥ 90%-os javulás	34 (50,0%)	127 (45,2%)
≥ 75%-os javulás	52 (76,5%)	170 (60,5%)
≥ 50%-os javulás	61 (89,7%)	193 (68,7%)
PGA tünetmentes (0) vagy minimális (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA tünetmentes (0), minimális (1) vagy enyhe (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
<b>Az összes köröm tünetmentessé vált<sup>c</sup></b>		
10. hét	1/65 (1,5%)	16/235 (6,8%)
24. hét	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%) <sup>a</sup>
50. hét	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

<sup>a</sup> p < 0,001, az egyes infliximab-kezelési csoportnál a kontrollhoz képest.

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

<sup>c</sup> Az analízist a kiinduláskor körömpsoriasisos betegeken végezték (a betegek 81,8%-a). Az átlagos kiindulási NAPSI- érték az infliximab-csoportnál 4,6 a placebo-csoportnál pedig 4,3 volt.

A kiindulási értékhez képest szignifikáns javulást mutattak ki a bőrgyógyászati életminőségi index (Dermatology Life Quality Index DLQI) (p < 0,001) alapján és az SF 36 (Short Form 36 questionnaire, 36 kérdésből álló állapotfelmérő és a kezelés hatásosságát értékelő kérdőív) fizikális és mentális eredményeinél (p < 0,001 mindegyik komponens összehasonlításakor).

#### Gyermekek és serdülők

##### Gyermekgyógyászati Crohn-betegség (6 és 17 éves kor között)

A REACH vizsgálatban 112, közepes és súlyos fokú, aktív Crohn-betegségben (PCDAI [Pediatric Crohn's Disease Activity Index: gyermekgyógyászati Crohn-betegség aktivitási index] középértéke 40) szenvedő, hagyományos kezelésre nem megfelelően reagáló beteg (6 és 17 éves kor között, középérték 13,0 év) kapott a 0., 2. és 6. héten 5 mg/ttkg infliximabot. Mindegyik beteg esetében követelmény volt a stabilan beállított 6-MP-, AZA- vagy MTX-kezelés (35%-uk a vizsgálat megkezdésekor kortikoszteroid-kezelés alatt is állt). A vizsgáló által a 10. héten klinikailag reagálónak értékelt betegeket a 8 hetente, illetve a 12 hetente 5 mg/ttkg fenntartó adagolású kezelési csoportba randomizálták. Amennyiben a fenntartó kezelés során a klinikai válasz megszűnt, megengedett volt a magasabb adagra (10 mg/ttkg), illetve a rövidebb időközönkénti (8 hetenkénti) adagolásra való átállás. Harminckét (32) értékelhető gyermekgyógyászati beteget állítottak át (9 főt a 8 hetenkénti és 23 főt a 12 hetenkénti fenntartó kezelési csoportban). Ezek közül huszonnégy betegnél (75,0%) az átállítás után újból klinikai választ tapasztaltak.



A klinikai választ mutatók aránya a 10. héten 88,4% (99/112) volt. A 10. héten klinikai remissziót elérő betegek aránya 58,9% (66/112) volt.

A 30. héten a klinikai remisszióban levő betegek aránya a magasabb volt a 8 hetenként (59,6%, 31/52), mint a 12 hetenként (35,3%, 18/51;  $p = 0,013$ ) fenntartó kezelést kapó csoportban. Az 54. héten ezek az értékek 55,8% (29/52) és 23,5% (12/51) voltak a 8 hetenként és a 12 hetenként fenntartó kezelést kapó csoportban ( $p < 0,001$ ).

A fisztulákkal kapcsolatos adatok a PCDAI-pontszámokból származnak. A kombinált, 8 hetenként és 12 hetenként fenntartó kezelést kapó csoportban a 22, a kiinduláskor fisztulával rendelkező betegből sorrendben 63,6% (14/22), 59,1% (13/22) és 68,2% (15/22) mutatott teljes klinikai választ a fisztulákra vonatkozóan a 10., 30. és 54. héten.

Ezenkívül a vizsgálat megkezdéséhez képest klinikailag és statisztikailag szignifikáns javulást figyeltek meg az életminőség és a testmagasság vonatkozásában, valamint szignifikáns csökkenést a szteroid-alkalmazás tekintetében.

#### Colitis ulcerosában szenvedő gyermekek (6 és 17 éves kor között)

Az infliximab biztonságosságát és hatásosságát 60, 6 és 17 év közötti (közéérték 14,5 év), közép súlyosan-súlyosan aktív, hagyományos kezelésre nem megfelelően reagáló colitis ulcerosában (Mayo pontszám 6-12; endoszkópos részpontszám  $\geq 2$ ) szenvedő gyermekgyógyászati beteg bevonásával készült multicentrikus, randomizált, nyílt, párhuzamos csoportú klinikai vizsgálatban (C0168T72) értékelték. A vizsgálat kezdetekor a betegek 53%-a immunmodulátor kezelést (6-MP, AZA és/vagy MTX) és a betegek 62%-a kortikoszteroidokat kapott. Az immunmodulátorok elhagyása és a kortikoszteroidok fokozatos csökkentése a 0. héttől volt megengedett.

Minden beteg egy bevezető, 5 mg/ttkg infliximab dózist kapott a 0., 2. és 6. héten. Azok a betegek, akik nem reagáltak az infliximabra a 8. hétig ( $n = 15$ ), nem kaptak több gyógyszert és biztonságosság ellenőrzés céljából tértek vissza. A 8. héten 45 beteget randomizáltak, akik 8 vagy 12 hetente 5 mg/ttkg infliximabot kaptak fenntartó kezelésként.

A 8. kezelési héten a betegek 73,3%-ánál (44/60) alakult ki klinikai válasz, amely hasonló volt a vizsgálat kezdetekor immunmodulátorokat egyidejűleg kapó és nem kapó betegek között. A gyermekkori colitis ulcerosa aktivitásának mérésére használt pontszám (PUCAI – Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index) alapján a klinikai remisszió a 8. héten 33,3% (17/51) volt.

Az 54. héten a PUCAI-pontszám alapján mért klinikai remisszióban lévő betegek aránya 38% (8/21) volt a 8 hetente és 18% (4/22) a 12 hetente fenntartó kezelést kapó terápiás csoportban. Azoknak a klinikai remisszióban lévő betegeknek az aránya, akik a vizsgálat kezdetekor igen, de az 54. héten nem kaptak kortikoszteroid-kezelést, 38,5% (5/13) volt a 8 hetente és 0% (0/13) a 12 hetente fenntartó kezelést kapó terápiás csoportban.

Ebben a vizsgálatban több 12 és 17 év közötti beteg vett részt, mint 6 és 11 év közötti (45/60 szemben a 15/60-nal). Bár a betegek száma mindkét alcsoportban túl kevés ahhoz, hogy végleges következtetéseket lehessen levonni az életkor hatásáról, a fiatalabb korcsoportban több olyan beteg volt, akinél emelni kellett a dózist vagy a nem megfelelő hatásosság miatt abba kellett hagyni a kezelést.

#### Egyéb, gyermekgyógyászati indikációk

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az infliximabot tartalmazó referenciagyógyszer vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől rheumatoid arthritisben, juvenilis idiopathiás arthritisben, arthritis psoriaticában, spondylitis ankylopoeticában, psoriasisban és Crohn-betegségben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Az egyszeri 1, 3, 5, 10 vagy 20 mg/ttkg intravénás infliximab infúziók a maximális szérumszint koncentráció ( $C_{max}$ ) és a koncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) lineáris dóziszfüggő növekedését mutatták. Steady state állapotban az eloszlási térfogat (medián  $V_d$  3,0-4,1 liter) független volt az alkalmazott dózistól, ami

arra utalt, hogy a hatóanyag elsősorban az érrendszerben oszlik el. A farmakokinetika időfüggése nem volt megfigyelhető. Az infliximab kiürülésének módja nincs meghatározva. Változatlan formában ürített infliximabot a vizeletben nem találtak. Nem volt jelentős kor- és súlyfüggő különbség a rheumatoid arthritises betegek clearance-ében és megoszlási térfogatában. Az infliximab farmakokinetikáját idős betegekben nem vizsgálták. Vese- vagy májbetegségben szenvedőkben nem végeztek vizsgálatot.

Egyszeri adagolású 3, 5 vagy 10 mg/ttkg dózissal a  $C_{max}$  medián értéke rendre 77, 118 és 277 mikrogramm/ml volt. A medián terminális felezési idő ezeknél az adagoknál 8-9,5 nap volt. Crohn-betegségben az ajánlott egyszeri 5 mg/ttkg beadása, ill. rheumatoid arthritisen a 8 hetenként adott fenntartó 3 mg/ttkg beadása után az infliximab a legtöbb betegben legalább 8 hétig kimutatható volt a szérumban.

Ismételt infliximab-kezeléskor (5 mg/ttkg a 0., 2. és 6. héten fistulaképződéssel járó Crohn-betegségben, rheumatoid arthritises betegekben 3 vagy 10 mg/ttkg minden 4. és 8. héten), a második adag beadása után mérsékelt infliximab-halmozódás mutatkozott a szérumban. További, klinikailag jelentős akkumulációt nem tapasztaltak. A legtöbb fistulaképződéssel járó Crohn-betegségben szenvedő betegnél a kezelést követő 12 hétig (tartomány 4-28 hét) infliximab volt kimutatható a szérumban.

#### *Gyermekek és serdülők*

A populációs farmakokinetikai analízis, melynek adatai colitis ulcerosában (N = 60), Crohn-betegségben (N = 112), juvenilis rheumatoid arthritis-ben (N = 117) és Kawasaki-betegségben (N = 16) szenvedő, 2 hónapos és 17 éves általános életkor közötti betegektől származtak, azt jelezte, hogy az infliximab expozíció nem-lineáris módon függ a testsúlytól. A 6 – 17 éves pediátriai betegeknél 5 mg/kg infliximab 8 hetenként történő alkalmazását követően az infliximab-expozíció becsült dinamikus egyensúlyi állapotú középértéke (steady-state koncentráció-idő görbe alatti terület,  $AUC_{SS}$ ) hozzávetőleg 20%-kal alacsonyabb volt, mint a gyógyszer-expozíció becsült dinamikus egyensúlyi állapotú középértéke felnőtteknél. Az  $AUC_{SS}$  középértékét 2 éves – 6 évesnél fiatalabb életkor közötti pediátriai betegeknél hozzávetőleg 40%-kal alacsonyabbra becsülték mint felnőtteknél, noha ezt a becslést alátámasztó betegek száma korlátozott.

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

Az infliximab az emberen és a csimpánzon kívül más fajban nem mutat keresztreakciót  $TNF_{\alpha}$ -val. Ebből adódóan az infliximabra vonatkozó hagyományos preklinikai biztonságossági adatok kis számúak. Egereken végzett fejlődéstani toxicitásvizsgálat során, olyan analóg antitestet használva, amely szelektíven gátolja az egér- $TNF_{\alpha}$  funkcionális aktivitását, nem tapasztaltak anyai károsodásra, embriotoxicitásra vagy teratogenitásra utaló jeleket. A fertilitás és az általános reprodukív funkciók tanulmányozásakor a terhes egerek száma csökkent az analóg antitesttel való kezelést követően. Nem ismert, hogy ez a lelet a hímekre és/vagy a nőstényekre kifejtett hatás eredménye-e. Egereken végzett 6 hónapos ismételt dózissal toxicitási vizsgálatban ugyanezt az egér  $TNF_{\alpha}$  elleni analóg antitestet használva, kristálylerakódást találtak néhány kezelt hím egér szemlencsetekjében. Betegeken nem végeztek specifikus szemészeti vizsgálatot annak tanulmányozására, hogy ennek a leletnek van-e humán vonatkozása.

Hosszú távú vizsgálatokat nem végeztek az infliximab karcinogénitására tanulmányozására.  $TNF_{\alpha}$ -hiányos egerek vizsgálatokor nem tapasztaltak fokozott daganatképződést olyan anyagok hatására, melyekről tudott, hogy serkentik a daganatok kialakulását/növekedését.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

szacharóz

Poliszorbát 80

Nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát

Dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát

## 6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

## 6.3 Felhasználhatósági időtartam

Feloldás előtt:

4 év, 2°C – 8°C-on tárolva.

A Flixabi egyszeri, legfeljebb 6 hónapig legfeljebb 25°C-os hőmérsékleten is tárolható, de a tárolás időtartama nem haladhatja meg az eredeti lejárat dátumot. Az új lejárat dátumot rá kell írni a dobozra. A hűtőtárolásból történő kivételt követően a Flixabi-t tilos ismét hűtve tárolni.

Feloldás és hígítás után:

A hígított oldat kémiai és fizikailag legfeljebb 34 napig stabil 2°C - 8°C hőmérsékleten, valamint a hűtőből történő kivételt követően további 24 órán keresztül 25°C-on. Mikrobiológiai megfontolásból az infúziós oldatot azonnal be kell adni. A felhasználó felelős az alkalmazást megelőző tárolási időtartamért és körülményekért, ami nem lehet hosszabb, mint 24 óra 2°C - 8°C hőmérsékleten, kivéve, ha a feloldást/hígítást ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között végezték.

## 6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

A gyógyszer feloldás előtti, legfeljebb 25°C-on történő tárolási módjára vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

## 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Gumidugóval és alumínium kupakkal ellátott, műanyag védőkoronggal lezárt, I. típusú injekciós üveg.

A Flixabi 1, 2, 3, 4 vagy 5 injekciós üveget tartalmazó csomagolásban áll rendelkezésre. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

1. Számítsa ki az adagot és az ehhez szükséges Flixabi injekciós üvegek számát. Minden Flixabi injekciós üveg 100 mg infliximabot tartalmaz. Számítsa ki a feloldott Flixabi szükséges össztérfogatát.
2. Minden egyes Flixabi injekciós üveg tartalmát aszeptikus körülmények között 10 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani, 21 gauge (0,8 mm) vagy ennél kisebb átmérőjű tűvel felszerelt fecskendő segítségével. Távolítsa el a műanyag védőkorongot az injekciós üvegről és tetejét tisztítsa meg 70%-os alkoholos vattával. Szúrja be a fecskendőtűt az injekciós üvegbe a gumidugó közepén keresztül, és az injekcióhoz való víz sugarát irányítsa az injekciós üveg falára. Az injekciós üveg forgatásával, gyengéd körkörös mozdulattal keverje az oldatot, hogy elősegítse a liofilizált por oldódását. Ne keverje túl hosszan vagy erőteljesen. NE RÁZZA. Az oldat készítésekor tapasztalható habzás nem szokatlan jelenség. Hagyja az elkészült oldatot 5 percig állni. Az oldatnak színtelen-halványsárgának kell lennie és opaleszkálhat. Az oldatban néhány apró áttetsző részecske lehet, mivel az infliximab egy fehérje. Ne használja fel az oldatot, ha átlátszatlan részecskéket, elszíneződést tapasztal, vagy ha idegen anyagból származó szemcsék is láthatóak.
3. A feloldott Flixabi-oldat teljes mennyiségét 250 ml végleges térfogatra kell hígítani 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid infúziós oldattal. A feloldott Flixabi-oldatot tilos bármilyen más

oldószerrel hígítani. A hígítást úgy végezze el, hogy a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid infúziós oldat 250 ml-es üvegpalackjából vagy infúziós tasakjából akkora térfogatnyi fiziológiás sóoldatot távolítson el, amelyik megegyezik a feloldott Flixabi-oldat térfogatával. A feloldott Flixabi-oldat teljes térfogatát lassan adja a 250 ml-es infúziós palackhoz vagy tasakhoz. Óvatosan keverje. A 250 ml-t meghaladó mennyiségeknél nagyobb infúziós tasakot (pl.: 500 ml, 1000 ml) vagy több, 250 ml-es infúziós tasakot kell használni annak érdekében, hogy az infúziós oldat koncentrációja ne haladja meg a 4 mg/ml-t. Ha a feloldást és a hígítást követően az infúziós oldatot hűtve tárolják, meg kell várni, míg az, a 4. lépés (infúzió) előtt szobahőmérsékleten 3 óra alatt 25°C-ossá válik. A 24 órán túli 2°C - 8°C-on történő tárolás csak a Flixabi infúziós tasakban történő elkészítésére vonatkozik.

4. Az infúziós oldat beadásának időtartama nem lehet rövidebb az ajánlott infúziós időnél (lásd 4.2 pont). Olyan infúziós szerelékkel kell használni, amelyikben steril, nem pirogén, alacsony fehérjekötő filter található (pórusméret 1,2 mikrométer vagy kisebb). Mivel tartósítószer nem tartalmaz, az infúziós oldat beadását javasolt minél hamarabb meg kell kezdeni, az oldást és hígítást követő 3 órán belül. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználó felelős az alkalmazást megelőző tárolási időtartamért és körülményekért, ami nem lehet hosszabb, mint 24 óra 2°C - 8°C hőmérsékleten, kivéve, ha a feloldást/hígítást ellenőrzött és validált aseptikus körülmények között végezték (lásd 6.3 pont fent). Az infúziós oldatból megmaradt mennyiséget nem szabad tárolni későbbi felhasználás céljából.
5. Nem végeztek biokémiai kompatibilitási vizsgálatokat a Flixabi más szerekkel való együttadásának felmérésére. A Flixabi-t nem szabad ugyanabban az intravénás szerelékben más szerrel együtt, egyidejűleg beadni.
6. A Flixabit meg kell vizsgálni beadás előtt, hogy nem látható-e bennük idegen részecske, vagy nem színeződött-e el. Amennyiben opálos részecskék láthatók, vagy idegen anyag, illetve elszíneződés tapasztalható, az oldatot nem szabad felhasználni.
7. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Hollandia

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1106/001  
EU/1/16/1106/002  
EU/1/16/1106/003  
EU/1/16/1106/004  
EU/1/16/1106/005

## **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2016/05/26

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

## **A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

### A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Alle' 1  
3400 Hillerod  
DÁNIA

Samsung BioLogics Co., Ltd.  
300, Songdo bio-daero  
Yeonsu-gu, Incheon City, 21987,  
Koreai Köztársaság

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Alle' 1  
3400 Hillerod  
DÁNIA

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre aPSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

Az oktató programot egy betegemlékeztető kártya jelenti, amelyet a betegnek magánál kell tartania. A kártya kettős célja, hogy emlékeztessen a specifikus vizsgálatok időpontjainak és eredményeinek feljegyzésére, valamint, hogy segítse a beteget kezelő egészségügyi szakember(ek) tájékoztatását a készítménnyel folyamatban levő kezeléssel kapcsolatban.

A **betegemlékeztető kártyának** az alábbi, kulcsfontosságú funkciókat kell betöltenie:

- Emlékeztesse a beteget, hogy mutassa meg a betegemlékeztető kártyát valamennyi, őt kezelő egészségügyi szakembernek, beleértve a sürgősségi ellátást igénylő állapotokat is. Valamint jelezze az egészségügyi szakembereknek, hogy a beteg infliximab-kezelésben részesül.
- Figyelmeztessen a márkanév és a gyártási tétel számának feljegyzésére.
- Rendelkezzen a tbc szűrés típusának, időpontjának és eredményének rögzítéséről.
- Felhívja a figyelmet arra, hogy az infliximab-kezelés növelheti a súlyos fertőzések/szepszis, opportunistá fertőzések, a tuberculosis, a hepatitis B reaktiváció, valamint csecsemőknél az *in utero* infliximab-expozíciót követő BCG áttörés kockázatát, valamint arra, hogy mikor kell orvoshoz fordulni.
- Tartalmaznia kell a készítményt felíró orvos elérhetőségeit.



**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Flixabi 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
influximab

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg influximab injekciós üvegenként.  
A feloldást követően egy ml 10 mg influximabot tartalmaz.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szacharóz, poliszorbát 80, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát és  
dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

- 1 db injekciós üveg.
- 2 db injekciós üveg.
- 3 db injekciós üveg.
- 4 db injekciós üveg.
- 5 db injekciós üveg.

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Intravénás alkalmazásra.  
Alkalmazáselőtt feloldandó és hígítandó.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.  
Szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) is tárolható, ez esetben egyszeri, legfeljebb 6 hónapig.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Hollandia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1106/001 1 db injekciós üveg  
EU/1/16/1106/002 2 db injekciós üveg  
EU/1/16/1106/003 3 db injekciós üveg  
EU/1/16/1106/004 4 db injekciós üveg  
EU/1/16/1106/005 5 db injekciós üveg

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

<Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.>

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN

**NNA KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Flixabi 100 mg por koncentrátumhoz  
influximab  
Intravénás (iv.) alkalmazásra.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

100 mg

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## Flixabi 100 mg

infliximab

### Beteglékeztető kártya

Beteg neve:

Kezelőorvos neve:

Kezelőorvos telefonszáma:

Ez a beteglékeztető kártya fontos biztonsági tudnivalókat tartalmaz, melyekkel tisztában kell lennie a Flixabi-kezelés alatt.

Feltétlenül mutassa meg ezt a kártyát minden orvosnak, aki Önt kezeli.

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen a Flixabi betegtájékoztatóját.

A Flixabi-kezelés elkezdésének időpontja:

További beadott infúziók:

Fontos, hogy Ön és kezelőorvosa feljegyezze a gyógyszer nevét és gyártási számát.

Kérje meg kezelőorvosát, hogy ide jegyezze fel a legutóbbi tuberkulózis (tbc) szűrővizsgálat(ok) típusát és időpontját:

Vizsgálat:

Időpont:

Eredmény:

Ügyeljen rá, hogy legyen Önnél az Ön által szedett egyéb gyógyszereinek teljes listája, bármilyen orvoshoz megy is.

Allergiák listája:

Egyéb gyógyszerek listája:

### Fertőzések

#### Flixabi-kezelés előtt

- Közölje kezelőorvosával, ha Ön valamilyen fertőzésben szenved, még akkor is, ha az nagyon enyhe.
- Nagyon fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha Önnek korábban már volt tbc-je, vagy ha Ön olyan személlyel került közeli érintkezésbe, akinek tuberkulózisa (tbc-je) volt. Kezelőorvosa vizsgálatokat fog végezni annak érdekében, hogy megállapítsa, van-e Önnek tbc-je. Kérje meg kezelőorvosát, hogy jegyezze fel a legutóbbi tbc-szűrővizsgálat(ok) típusát és időpontját a kártyára.
- Közölje kezelőorvosával, ha Önnek hepatitisz B fertőzése van, vagy, ha Ön tudja vagy gyanítja, hogy Ön hepatitisz B vírus hordozó.

#### Flixabi-kezelés alatt:

- Azonnal közölje kezelőorvosával, ha Önnél valamilyen fertőzés tünetei jelentkeznek. Tünetek lehetnek például a láz, a fáradtság érzés, a (tartós) köhögés, a légszomj, a testsúlycsökkenés, az éjszakai izzadás, a hasmenés, a kisebesedés, a fogproblémák, a vizeléskor jelentkező égő érzés vagy az influenza-szerű tünetek.

### Terhesség és védőoltások

- Abban az esetben, ha Ön a terhessége alatt Flixabi-t kapott, fontos, hogy tájékoztassa erről csecsemője kezelőorvosát, mielőtt csecsemője bármilyen védőoltást kap. Csecsemőjének nem szabad ún. élő kórokozót tartalmazó védőoltást, például (a tuberkulózis megelőzésére alkalmazott) BCG-t kapnia a születését követő 6 hónapon belül.

Az Ön Flixabi-adagja után még 4 hónapig, illetve terhesség esetén gyermeke születését követően legalább 6 hónapig tartsa magánál ezt a kártyát. A mellékhatások hosszú idővel az Ön utolsó adagja után is jelentkezhetnek.

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

### Flixabi 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz infiximab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével.

A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosa egy betegemlékeztető kártyát is adni fog Önnek, amely olyan fontos biztonsági információkat tartalmaz, melyeket Önnek ismernie kell Flixabi-kezelésének megkezdése előtt és annak ideje alatt.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### **A betegájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Flixabi és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Flixabi alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Flixabit?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Flixabit tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### **1. Milyen típusú gyógyszer a Flixabi és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

A Flixabi hatóanyaga az infiximab. Az infiximab egy monoklonális ellenanyag – egy olyan fehérjeféle, amely a szervezetben egy bizonyos célponthoz kötődik, amelyet TNF (tumornekrózis faktor) alfának neveznek.

A Flixabi a „TNF-gátlók” családjába tartozó gyógyszer.

Felnőtteknél a következő gyulladásos betegségek esetén alkalmazzák:

- reumatoid artritisz (reumás ízületi gyulladás)
- pszoriázisos artritisz (pikkelysömörrel járó ízületi gyulladás)
- spondilitisz ankilopoetika (Bechterew kór)
- pszoriázis (pikkelysömör).

Felnőtteknél és 6 éves, vagy annál idősebb gyermekeknél a Flixabit szintén alkalmazzák:

- Crohn-betegségben
- kolitisz ulcerózában.

A Flixabi a hatását úgy fejt ki, hogy kizárólag csak a TNF<sub>α</sub>-alfához kötődik, és gátolja annak működését. A TNF-alfa szerepet játszik a gyulladásos folyamatokban így ennek gátlása révén csökkenteni lehet a gyulladást szervezetben.



### **Reumatoid artritisz**

A reumatoid artritisz az ízületek gyulladós betegsége. Ha Önnek aktív reumatoid artritisze van, először más gyógyszereket fog kapni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, Flixabit fog kapni egy másik, metotrexát nevű gyógyszerrel kombinálva:

- a betegsége által okozott tünetek és panaszok csökkentésére
- az ízületeit érintő károsodás lelassítására
- fizikai funkcióinak javítására.

### **Pszoriázisos artritisz**

A pszoriázisos artritisz az ízületek gyulladós betegsége, általában pszoriázissal kísérvé. Ha Ön aktív pszoriázisos artritiszben szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, Flixabit fog kapni:

- a betegsége által okozott tünetek és panaszok csökkentésére
- az ízületei károsodásának lelassítására
- fizikai funkcióinak javítására.

### **Spondilitisz ankilopoetika (Bechterew-kór)**

A spondilitisz ankilopoetika a gerincoszlop gyulladós betegsége. Ha Ön spondilitisz ankilopoetikában szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, Flixabit fog kapni:

- a betegsége által okozott tünetek és panaszok csökkentésére
- fizikai funkcióinak javítására.

### **Pszoriázis**

A pszoriázis a bőr gyulladós betegsége. Ha Ön közép- vagy súlyos plakk pszoriázisban szenved, először más gyógyszereket vagy kezelést, például fénykezelést fog kapni. Ha ezek a gyógyszerek vagy kezelések nem hatnak megfelelően, Flixabit fog kapni a betegsége által okozott tünetek és panaszok csökkentésére.

### **Kolitisz ulceróza**

A kolitisz ulceróza a belek gyulladós megbetegedése. Ha Ön kolitisz ulcerózában szenved, először más gyógyszereket fog kapni. Ha ezek a gyógyszerek vagy kezelések nem hatnak megfelelően, Flixabit fog kapni betegségének kezelésére.

### **Crohn-betegség**

A Crohn-betegség a belek gyulladós megbetegedése. Ha Önnek Crohn-betegsége van, először más gyógyszereket fog kapni. Ha ezek a gyógyszerek nem hatnak megfelelően, Flixabit fog kapni:

- aktív Crohn-betegsége kezelésére
- fistulái (a bélből a bőr felszínére vezető rendellenes nyílások) számának csökkentésére, melyek nem reagáltak más gyógyszeres kezelésre vagy műtétre.

## **2. Tudnivalók a Flixabi alkalmazása előtt**

### **Nem kaphat Flixabit, ha**

- allergiás az infliximabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- allergiás (túlérzékeny) egérből származó fehérjékre.
- tuberkulózisa (tbc), vagy más súlyos fertőzése van, mint például a tüdőgyulladás vagy a vérmérgezés.
- közepes vagy súlyos fokú szívelégtelenségben szenved.

Ne alkalmazza a Flixabit, ha Önre igaz a fentiek bármelyike! Amennyiben nem biztos benne, beszéljen kezelőorvosával a Flixabi beadása előtt!

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

A Flixabi-kezelés előtt vagy a kezelés alatt beszéljen kezelőorvosával, amennyiben:

### Korábban már kapott valamilyen, infliximabot tartalmazó gyógyszert

- Közölje kezelőorvosával, amennyiben korábban már kapott valamilyen, infliximabot tartalmazó gyógyszert és most újrakezdi.
- Amennyiben az infliximabkezelése több, mint 16 héten át megszakadt, akkor a kezelés újrakezdésekor az allergiás reakciók kialakulásának magasabb a kockázata.

### Fertőzések

- Mielőtt Flixabi-kezelést kap, közölje kezelőorvosával, ha Ön valamilyen fertőzésben szenved, még akkor is, ha az nagyon enyhe.
- Mielőtt Flixabi-kezelést kap, mondja el kezelőorvosának, ha valaha olyan területen élt, vagy olyan helyre utazott, ahol a hisztoplazmózis, kokkoidiomikózis vagy blasztomikózis nevű fertőzések gyakoriak. Ezeket a fertőzéseket speciális gombafélék okozzák, melyek megtámadhatják a tüdejét vagy teste egyéb részeit.
- Ön esetleg könnyebben kaphat fertőzést a Flixabi-kezelés alatt. Amennyiben Ön 65 éves vagy ennél idősebb, ez a veszély fokozottabb.
- Ezek a fertőzések lehetnek súlyosak, mint például a tuberkulózis: a vírusok, gombák, baktériumok által okozott fertőzések, vagy egyéb, a környezetben található organizmusok és a sepszis, melyek életveszélyesek lehetnek.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a Flixabi-kezelés alatt fertőzés tünetei jelentkeznek Önnél. Ilyen tünetek például a láz, a köhögés, az influenza-szerű tünetek, a rossz közérzet, a kipirult vagy forró bőr, a sebek vagy a fogászati problémák. Kezelőorvosa a Flixabi-kezelés átmeneti felfüggesztését javasolhatja.

### Tuberkulózis (tbc)

- Nagyon fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha Önnek valaha tuberkulózisa volt, vagy ha Ön olyan személlyel került közeli érintkezésbe, akinek tuberkulózisa volt vagy van.
- Kezelőorvosa szűrővizsgálatot fog végezni, hogy megállapítsa, van-e Önnek tuberkulózisa. A Flixabival kezelt betegeknél tuberkulózis esetekről számoltak be, még olyan betegeknél is, akiket már kezeltek tuberkulózis elleni gyógyszerekkel. E vizsgálatok elvégzését kezelőorvosa rá fogja írni az Ön beteglemezétek kártyájára.
- Ha kezelőorvosa úgy találja, hogy Ön tuberkulózisra nézve veszélyeztetett, Flixabi-kezelése megkezdése előtt lehet, hogy tuberkulózis elleni gyógyszereket kap.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a tuberkulózis tünetei jelentkeznek a Flixabi-kezelés ideje alatt. Ilyen tünetek lehetnek a tartós köhögés, testsúlycsökkenés, fáradtság, láz, éjszakai izzadás.

### Májgyulladást okozó B-típusú vírus

- Tájékoztassa kezelőorvosát a Flixabi-kezelés megkezdése előtt, ha Ön a májgyulladást okozó B-típusú vírus hordozója, illetve korábban B-típusú vírus okozta májgyulladásban szenvedett!
- Közölje kezelőorvosával, ha úgy véli, hogy fennállhat Önnél a B-típusú vírus okozta májgyulladás kórokozójával történő fertőzés kockázata!
- Kezelőorvosának vizsgálnia kell, hogy Ön fertőzött-e májgyulladást okozó B-típusú vírussal.
- A TNF-gátló gyógyszerekkel történő kezelés, mint amilyen a Flixabi is, újra aktiválhatja a B-típusú májgyulladás vírusát azoknál, akik e vírus hordozói, s ez egyes esetekben életveszélyes lehet.

### Szívproblémák

- Közölje kezelőorvosával, ha Ön bármilyen szívproblémában szenved, mint például az enyhe fokú szívelégtelenség.
- Kezelőorvosa szoroson ellenőrizni fogja az Ön szív működését.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a Flixabi-kezelés alatt új tünetek jelentkeznek vagy a meglévő szívpanaszai rosszabbodnak. Ilyen tünetek lehetnek a légszomj vagy lábdagadás.

### Daganat és limfóma

- Mielőtt Flixabi-kezelést kap, közölje kezelőorvosával, ha Önnek volt limfómája (a vér egyfajta rákos betegsége) vagy bármilyen más rákos betegsége.
- A súlyos fokú, hosszú ideje fennálló reumatoid arthritisben szenvedő betegeknél lehet, hogy nagyobb a kockázat a limfóma kialakulására.

- A Flixabi-kezelésben részesülő gyermekeknél és felnőtteknél megnövekedhet a limfóma vagy más rákos betegség kialakulásának az esélye.
- Néhány, TNF-gátlóval, köztük Flixabival kezelt betegnél kialakult a rák egyik ritka formája, melyet hepatoszplenikus T-sejtes limfómának neveznek. E betegek többsége tizenéves fiú vagy fiatal férfi volt, és többségük Crohn-betegségben vagy kolitisz ulcerózában szenvedett. A rák ezen típusa általában halálos kimenetelű volt. E betegek majdnem mindegyike kapott azatioprin- vagy 6-merkaptopurin-tartalmú gyógyszer is a TNF-gátlókon kívül.
- Néhány, infliximabbal kezelt betegnél kialakultak a bőrrák bizonyos fajtái. Ha Ön a bőre kinézetében bármilyen változást vagy bőrkínóvést észlel a terápia alatt vagy után, tájékoztassa kezelőorvosát.
- Néhány, infliximabbal kezelt rheumatoid arthritises nőnél méhnyakrák alakult ki. Az infliximabot kapó nőknek, beleértve a 60 év felettieket is, kezelőorvosa javasolhatja, hogy rendszeresen vegyenek részt méhnyakrák szűrővizsgálaton.

#### Tüdőbetegség vagy erős dohányzás

- Mielőtt Flixabi-kezelést kap, közölje kezelőorvosával, ha krónikus obstruktív tüdőbetegségnek (COPD) nevezett betegségben szenved, vagy erős dohányos.
- A Flixabival kezelt, krónikus obstruktív tüdőbetegségben szenvedő, vagy erős dohányos betegeknek lehet, hogy nagyobb a hajlamuk a rákos betegségek kialakulására.

#### Idegrendszeri betegség

- Mielőtt Flixabi-kezelést kap, közölje kezelőorvosával, ha Önnek volt valaha az idegrendszerét érintő problémája. Ilyen például a sclerosis multiplex, a Guillain-Barré-szindróma, ha Önnek szokott görcsrohamra lenni, vagy látóideg-gyulladást állapítottak meg Önnél.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha idegrendszeri betegség tünetei jelentkeznek a Flixabi-kezelés ideje alatt. Ilyen tünetek lehetnek a látásban bekövetkező változások, kéz- vagy lábgyengeség, teste bármely részén jelentkező zsibbadás vagy bizsergés.

#### Rendellenes nyílások a bőrön

- Mielőtt Flixabi-kezelést kap, közölje kezelőorvosával, ha bőrén rendellenes nyílások (fisztulák) vannak.

#### Védőoltások

- Ha Ön mostanában kapott, vagy elő van jegyezve oltásra, tájékoztassa erről kezelőorvosát.
- A Flixabi-kezelés megkezdése előtt meg kell kapnia az Önnek ajánlott védőoltásokat. A Flixabi-kezelés ideje alatt kaphat bizonyos védőoltásokat, de csak olyanokat, amelyek nem tartalmaznak élő kórokozót (olyan oltóanyagok, amelyek élő, de legyengített fertőző ágenszt tartalmaznak), mivel ezek fertőzéseket okozhatnak.
- Ha Ön a terhessége alatt Flixabit kapott, akkor csecsemőjénél is nagyobb lehet az élő kórokozót tartalmazó védőoltás utáni fertőzés kialakulásának kockázata a születést követően 6 hónapig. Fontos, hogy tájékoztassa csecsemője kezelőorvosait és más egészségügyi szakembereket arról, hogy a terhessége alatt Flixabit kapott, hogy eldönthessék, csecsemője mikor kaphat valamilyen védőoltást, beleértve az élő kórokozót tartalmazó védőoltásokat is, mint például a (tuberkulózis megelőzésére alkalmazott) BCG-t. További információkért lásd a Terhesség és szoptatás részt.

#### Terápiás alkalmazású fertőző ágensek

- Ha Ön mostanában kapott, vagy elő van jegyezve terápiás alkalmazású fertőző ágenssel történő kezelésre (mint pl. a hólyagrák kezelésére alkalmazott hólyagtöltés BCG-vel), tájékoztassa erről kezelőorvosát.

#### Műtétek és fogászati beavatkozások

- Közölje kezelőorvosával, ha Ön műtét vagy fogászati beavatkozás előtt áll!
- Tájékoztassa sebészét vagy fogorvosát, hogy Önt Flixabival kezelik, és mutassa meg a beteglemeztesítő kártyáját.

### Májproblémák

- Néhány, infliximabbal kezelt betegnél súlyos májproblémák fordultak elő. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha májproblémák tünetei jelentkeznek a Flixabi-kezelés ideje alatt. Ilyen tünetek lehetnek a bőr-, illetve a szem sárgasága, sötétbarna színű vizelet, fájdalom vagy duzzanat a gyomor jobb felső részén, ízületi fájdalom, bőrkiütés vagy láz.

### Alacsony vérszám

- Néhány, infliximabbal kezelt betegnél előfordulhat, hogy a szervezet nem termel elegendő mennyiségű olyan vérszám, amely segíti a fertőzések leküzdését vagy a vérzés csillapítását. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha az alacsony vérszám tünetei jelentkeznek Önnél a Flixabi-kezelés alatt. Ilyen tünetek lehetnek a tartós láz, a könnyen előforduló vérzés vagy véraláfutás, a bőr alatti vérzés okozta apró vörös vagy bíborszínű apró pöttyök vagy a sápadtság.

### Immunrendszeri betegségek

- Néhány, infliximabbal kezelt betegnél előfordult, hogy a lupusznak nevezett immunrendszeri betegség tünetei jelentkeztek. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha Önnél a lupusz tünetei jelentkeznek a Flixabi-kezelés ideje alatt. Ilyen tünetek lehetnek az ízületi fájdalom vagy a napfényre érzékeny bőrkiütés az orcákon vagy a karokon.

### **Gyermekek és serdülők**

A fenti információk gyermekekre és serdülőkre is vonatkoznak. Továbbá:

- TNF-gátló kezelésben, - mint amilyen a Flixabi is -, részesült gyermekek és serdülők között előfordultak rosszindulatú daganatos esetek, köztük ritka típusúak is, melyek néhány esetben halállal végződtek.
- Flixabi alkalmazása alatt, a felnőttekkel összehasonlítva, több Flixabi-t kapó gyermeknél alakultak ki fertőzések. A gyermekeknek a Flixabi-kezelés megkezdése előtt kell megkapniuk az ajánlott védőoltásokat. A Flixabi-kezelésben részesülő gyermekek a Flixabi-kezelés alatt kaphatnak egyidejűleg oltásokat is, de csak olyanokat, amelyek nem tartalmaznak élő kórokozót.

Amennyiben nem biztos abban, hogy a fentiek bármelyike vonatkozik-e Önre, beszéljen kezelőorvosával, mielőtt Flixabi-kezelést kap!

### **Egyéb gyógyszerek és a Flixabi**

A gyulladáscsökkentő betegségekben szenvedő betegek általában már kapnak gyógyszereket betegségük kezelésére. Ezek a gyógyszerek mellékhatásokat okozhatnak. Kezelőorvosa meg fogja Önnek mondani, mely egyéb gyógyszereket kell megtartania a Flixabi-kezelés alatt.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a Crohn-betegség, kolitisz ulceróza, reumatoid arthritisz, spondilitisz ankilopoetika, arthritisz pszoriatika vagy pszoriázis (pikkelysömör) kezelésére használt egyéb gyógyszereit vagy a vény nélkül kapható gyógyszereket, mint például a vitaminok és a gyógynövénykészítmények.

Különösen fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha az alábbi gyógyszerek bármelyikét alkalmazza:

- Immunrendszerét befolyásoló gyógyszerek.
- Kineret (anakinra). A Flixabi és Kineret együttes alkalmazása tilos!
- Orenzia (abatacept). A Flixabi és Orenzia együttes alkalmazása tilos!

Flixabi-kezelése alatt Önnek nem szabad élő kórokozót tartalmazó védőoltásokat kapnia. Ha a terhessége alatt Flixabi-t kapott, tájékoztassa Flixabi-kezeléséről csecsemője kezelőorvosát, és a többi, csecsemőjét gondozó egészségügyi szakembert, mielőtt csecsemője bármilyen védőoltást kap.

Amennyiben nem biztos abban, hogy a fentiek bármelyike vonatkozik-e Önre, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt Flixabi-kezelést kap!

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

- Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. A Flixabi-et terhesség alatt csak akkor szabad alkalmazni, ha azt kezelőorvosa az Ön esetében szükségesnek ítéli.
- Kerülje el a teherbeesést a Flixabi-kezelés alatt és az utolsó kezelést követően még legalább 6 hónapig. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy ez idő alatt milyen fogamzásgátlást alkalmazzon.
- Ne szoptasson a Flixabi-kezelés alatt, valamint az utolsó Flixabi-kezelést követően még legalább 6 hónapig.
- Ha Ön terhessége alatt Flixabit kapott, akkor a csecsemője nagyobb fertőzésveszélynek lehet kitéve.
- Fontos, hogy tájékoztassa csecsemője kezelőorvosait és más egészségügyi szakembereket az Ön Flixabi-kezeléséről, mielőtt csecsemője bármilyen védőoltást kap. Ha Ön a terhessége alatt Flixabit kapott, csecsemőjénél a születést követő 6 hónapon belül (a tuberkulózis megelőzésére alkalmazott) BCG-védőoltás alkalmazása súlyos szövődményekkel, akár halállal járó fertőzést okozhat. Csecsemője a születését követő 6 hónapon belül nem kaphat élő kórokozókat tartalmazó védőoltásokat, például BCG-t. További információkért lásd a Védőoltások részt.
- A terhesség alatt Flixabi-val kezelt nők csecsemőinél jelentős mértékben csökkent fehérvérsejtszámról számoltak be. Ha csecsemőjénél folytonosan láz és fertőzések lépnek fel, azonnal forduljon csecsemője kezelőorvosához.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Nem valószínű, hogy a Flixabi befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ha fáradtnak érzi magát vagy rosszul van a Flixabi-kezelést követően, ne vezessen és ne üzemeltessen semmilyen gépet.

### **A Flixabi nátriumot tartalmaz**

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag nátriummentes. Mielőtt azonban Ön megkapja a Flixabi-et, azt nátrium-tartalmú oldattal készítik el. Beszéljen kezelőorvosával, ha Ön alacsony sótartalmú étrendet tart.

## **3. Hogyan kell alkalmazni a Flixabit?**

### **Reumatoid artrítisz**

A szokásos adag 3 mg testtömegkilogrammonként.

### **Pszoriázisos artrítisz, spondilítisz ankilopoetika (Bechterew kór), pszoriázis, kolitisz ulceróza és Crohn-betegség**

A szokásos adag 5 mg testtömegkilogrammonként.

### **Hogyan adják be a Flixabit**

- A Flixabit a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni Önnek.
- Kezelőorvosa, vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja elkészíteni a gyógyszert, amit Ön infúzióban kap meg.
- A gyógyszert infúzióban (cseppinfúzió) fogják beadni Önnek (2 óra alatt) egyik vénáján keresztül, ami általában az egyik karban található. A harmadik infúzió után kezelőorvosa dönthet úgy, hogy az Ön Flixabi-adagját 1 óra alatt adja be Önnek.
- Ellenőrizni fogják az Ön állapotát a Flixabi adagolása idején és 1-2 órával azt követően.

### **Mennyi Flixabit adnak be**

- Kezelőorvosa dönti el milyen adagban és milyen gyakran fogja kapni a Flixabit. Ez a betegségétől, a testsúlyától függ majd, és attól, hogyan reagál a Flixabi-kezelésre.
- Az alábbi táblázat mutatja, hogy az első adagot követően milyen gyakran fogja kapni ezt a gyógyszert.

2. adag	2 héttel az 1. adag után
3. kezelés	6 héttel az 1. adag után
További kezelések	Minden 6.. 8. héten, a betegségétől függően

### Alkalmazás gyermekeknél és serdülőknél

Gyermekeknél és serdülőknél csak Crohn-betegség vagy kolitisz ulceróza kezelésére alkalmazható a Flixabi. Ezeknek a gyermekeknek 6 éveseknek vagy ennél idősebbeknek kell lenniük.

### Ha az előírtnál több Flixabit kapott

Ezt a gyógyszert kezelőorvosa, vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek, ebből adódóan nem valószínű, hogy a kellenél többet kap. A Flixabi túladagolásának nincs ismert mellékhatása.

### Ha elfelejtette vagy lekéste Flixabi-infúzióját

Ha elfelejtette vagy lekéste a Flixabi beadásának időpontját, minél előbb kérjen egy új időpontot.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

## 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A legtöbb mellékhatás enyhe, ill. közepes fokú. Néhány beteg azonban súlyos mellékhatásokat tapasztalhat, amelyek kezelést tehetnek szükségessé. A mellékhatások az Ön Flixabi-kezelésének befejezését követően is jelentkezhetnek.

### Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a következők bármelyikét észleli:

- **Allergiás reakcióra utaló tünetek**, például az arc, ajak, száj vagy torok duzzanata, mely nyelési vagy légzési nehézséget okozhat, bőrkiütés, csalánkiütés, a kéz, láb vagy boka duzzanata. Az allergiás reakciók közül néhány súlyos vagy életveszélyes is lehet. Az allergiás reakció az injekció beadása után 2 órán belül vagy később alakulhat ki. Az allergiás mellékhatások több tünete az injekció beadását követő 12 napig kialakulhat, például fájdalom az izmokban, láz, ízületi- vagy állkapocsfájdalom, torok- vagy fejfájás.
- **Szívproblémára utaló tünetek**, például kellemetlen mellkasi érzés vagy fájdalom, fájdalom a karban, hasi fájdalom, légszomj, szorongás, szédülés, szédülés, ájulás, izzadás, hányinger (émelygés), hányás, gyors szívdobogás vagy kalapálás érzése a mellkasban, lassú vagy szapora szívverés, és a lábak duzzanata.
- **Fertőzésre utaló tünetek (beleérve a tbc-t)**, például láz, fáradtságérzés, köhögés, amely tartós lehet, légszomj, influenza-szerű tünetek, testsúlycsökkenés, éjszakai izzadás, hasmenés, kisebésedés, gennygyülem a bélben vagy a végbél körül (tályog), fogproblémák vagy vizeleskor jelentkező égő érzés.
- **Daganatos megbetegedésre utaló lehetséges tünetek**, köztük, de nem kizárólag a nyirokcsomók duzzanata, súlycsökkenés, láz, szokatlan bőrelváltozások, az anyajegyek vagy a bőr színének megváltozása vagy szokatlan hüvelyi vérzés.
- **Tüdőproblémákra utaló tünetek**, például köhögés, légzési nehézség vagy mellkasi szorítás.
- **Idegrendszeri problémára utaló tünetek (beleértve a szemproblémákat)**, például sztrók tünetei (az arc, a kar vagy a láb általában egy oldalon fellépő hirtelen zsibbadása vagy gyengesége; hirtelen kialakuló zavartság, beszélesi- vagy beszédértési nehézség; egyik vagy mindkét szemben jelentkező látászavar, járászavar, szédülés, egyensúlyvesztés vagy koordinációs zavar vagy erős fejfájás), görcsrohamok, a test bármely részén jelentkező bizsergés/ zsibbadás, vagy kéz- vagy lábgyengeség, a látásban bekövetkező változások, például kettős látás vagy más szemproblémák.
- **Májproblémákra utaló tünetek** (beleértve a hepatitisz B-fertőzést is, ha Önnek korábban hepatitisz B-fertőzése volt), például a bőr- illetve a szem sárgasága, sötétbarna színű vizelet, fájdalom vagy duzzanat a gyomor jobb felső részén, ízületi fájdalom, bőrkiütés vagy láz.

- **Az immunrendszeri betegségre utaló lupus-szerű tünetek**, például ízületi fájdalom vagy napfényre érzékeny bőrkiütés az orcákon vagy karokon (lupusz) vagy köhögés, légszomj, láz vagy bőrkiütés (szarkoidózis).
- **Alacsony vérszámra utaló tünetek**, például tartós láz, könnyen előforduló vérzés illetve véraláfutás, bőr alatti vérzés okozta vörös vagy bíborszínű apró pöttyök vagy sápadtság.
- **Súlyos bőrproblémákra utaló tünetek**, például a törzsön megjelenő vörös, céltáblaszerű foltok vagy körkörös bőrelváltozások, amelyeknek közepén gyakran hólyag van, kiterjedt bőrhámlás és bőrleválás, száj-, torok-, orr-, nemi szervi- és szemfekély, vagy apró, gennyel telített dudorok, amelyek az egész testre kiterjedhetnek. Ezeket a bőrtüneteket láz kísérheti.

Azonnal közölje kezelőorvosával, ha fentiek közül bármelyiket észleli.

Az alábbi mellékhatásokat az infliximab alkalmazásával összefüggésben figyelték meg:

#### **Nagyon gyakori: 10-ből több mint 1 beteget érinthet**

- Hasi fájdalom, hányinger,
- vírusfertőzések, például herpesz vagy influenza,
- felső légúti fertőzések, például orrmelléküreg-gyulladás,
- fejfájás,
- infúzió okozta mellékhatás,
- fájdalom.

#### **Gyakori: 10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet**

- A máj működésének megváltozása, emelkedett májenzimértékek (véréből mutatható ki),
- tüdő vagy mellkasi fertőzés, például hörghurut vagy tüdőgyulladás,
- légzési nehézség vagy fájdalmas légzés, mellkasi fájdalom,
- gyomor- vagy bélvérzés, hasmenés, emésztési zavar, gyomorégés, székrekedés,
- csalánkiütés, viszkető kiütés vagy bőrszárazság,
- egyensúlyzavarok vagy szédülés,
- láz, fokozott izzadás,
- keringési problémák, például alacsony vagy magas vérnyomás,
- véraláfutások, hőhullám vagy orrvérzés, melegségérzés, a bőr kivörösödése (kipirulás),
- fáradtság- vagy gyengeségérzés,
- bakteriális fertőzések, például vérmérgezés, tályog vagy bőrfertőzés (cellulitisz),
- a bőr fertőzése gomba miatt,
- vérrel kapcsolatos problémák, például vérszegénység vagy alacsony fehérvérsejtszám,
- nyirokcsomó-duzzanat,
- depresszió, alvási problémák,
- szemproblémák, például vörös szem és fertőzés,
- szapora szívverés (tahikardia) vagy szívdobogásérzés,
- ízületek, izmok vagy a hát fájdalma,
- húgyúti fertőzések,
- pikkelysömör, bőrproblémák, például ekcéma és hajhullás,
- az infúzió beadásának helyén jelentkező reakciók, például fájdalom, duzzanat, bőrpír, vagy viszketés,
- hidegrázás vagy folyadék felgyülemzése a bőr alatt, mely duzzanatot okoz,
- zsibbadás vagy bizsergés.

#### **Nem gyakori: 100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet**

- Keringési elégtelenség, véna duzzanat,
- a vérereken kívül felgyülemlett vér (hematóma) vagy véraláfutás,
- bőrproblémák, például hólyagképződés, szemölcsök, a bőr rendellenes elszíneződése vagy pigmentációja, az ajkak duzzanata vagy a bőr megvastagodása vagy kivörösödött-, pikkelyes- és hámló bőr,

- súlyos érintő allergiás reakciók (pl. anafilaxia), lupusznak nevezett immunrendszeri betegség, allergiás reakciók idegen fehérjékre,
- elhúzódó sebgyógyulás,
- májduzzanat (májgyulladás), epehólyag-duzzanat, májkárosodás,
- feledékenységek, ingerlékenység, zavartság, idegesség,
- szemproblémák, például homályos vagy csökkent látás, duzzadt szem vagy árpa,
- szívelégtelenség vagy annak rosszabbodása, alacsony szívritmus,
- ájulás,
- görcsök, idegrendszeri problémák,
- a vastagbél kilyukadása vagy bélelzáródás, hasi fájdalom vagy görcs,
- hasnyálmirigy-gyulladás,
- gombás fertőzések, például élesztőgomba-fertőzés vagy gombás körömfertőzés,
- tüdőproblémák (például vizenyő),
- folyadékgyülem a tüdő körül (mellúri folyadékgyülem),
- a légutak beszűkülése a tüdőben, ami légzési nehézséget okoz,
- a tüdő hártájának gyulladása, ami éles mellkasi fájdalmat okoz és légzéskor rosszabbodik (pleuritisz),
- fertőző gümőkör (tuberkulózis),
- vesefertőzések,
- alacsony vérlemezkeszám, magas fehérvérsejtszám,
- hüvelyi fertőzések
- a saját szervezet elleni „antitesteket” kimutató vérvizsgálati eredmények.

#### **Ritka: 1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet**

- A vér rákos megbetegedésének egyik fajtája (limfóma),
- a vér nem szállít elegendő oxigént szervezetének, keringési problémák, például az erek szűkülete,
- az agyat borító hártya gyulladása (agyhártyagyulladás),
- fertőzések a legyengült immunrendszer miatt,
- hepatitisz B vírus fertőzés, ha Önnek korábban hepatitisz B vírusa volt,
- májgyulladás, immunrendszeri probléma miatt (autoimmun hepatitisz),
- a bőr vagy a szem sárgasága májprobléma miatt,
- rendellenes szövetduzzanat vagy -növekedés,
- súlyos allergiás reakció, amely eszméletvesztést okozhat és életveszélyes is lehet (anafilaxiás sokk),
- a kis erek duzzanata (érgyulladás),
- immunrendszeri betegségek, melyek érinthetik a tüdőt, a bőrt és a nyirokcsomókat (például szarkoidózis),
- immunsejtek felgyülemelése gyulladással immunválasz következtében (granulomatosis elváltozások),
- érdeklődés hiány, érzelem hiány,
- súlyos bőrproblémák, például toxikus epidermális nekrolízis, Stevens-Johnson-szindróma és gennyel telt hólyagos bőrkiütés (akut generalizált exanthémás pustulosis),
- egyéb bőrproblémák, például erythema multiforme, lichenoid reakciók (viszkető vöröseslila bőrkiütések és/vagy fonalszerű fehéresszürke vonalak a nyálkahártyákon), hólyagok és bőrhámlás vagy kelések (furunkulózis),
- súlyos idegrendszeri betegségek, például myelitis transversa, sclerosis multiplex-szerű megbetegedés, látóideg-gyulladás és Guillain-Barré-szindróma,
- a szem gyulladása, ami a látás változását okozhatja, beleértve a vakságot is,
- folyadékgyülem a szívburokban,
- súlyos tüdőproblémák (például intersticiális tüdőbetegség),
- melanóma (a bőrrák egy típusa),
- méhnyakrák,
- alacsony vérsejtszám, beleértve a fehérvérsejtek számának jelentős csökkenését is,
- a bőr alatti vérzés okozta vörös vagy bíborszínű apró pöttyök,



- rendellenes vérfehérje érték, amelyet „komplement faktornak” neveznek, és az immunrendszer részét képezi.

### **Nem ismert: az előfordulás gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg**

- Rákos megbetegedés gyermekeknél és felnőtteknél,
- egy ritkán előforduló, főleg tizenéves fiúkat vagy fiatal férfiakat érintő vérrák (hepatosplenicus T-sejtes limfóma),
- májelégtelenség,
- Merkel-sejtes karcinóma (a bőrrák egy típusa),
- Kaposi-szarkóma, a 8-as típusú humán herpeszvírus fertőzéssel járó ritka daganatos megbetegedés. A Kaposi-szarkóma leggyakrabban a bőrön jelenik meg lila elváltozások formájában.
- a dermatomiozitisznek nevezett állapot súlyosbodása (tünete az izomgyengeséggel együtt járó bőrkiütés),
- szívinfarktus,
- agyi érkatasztrófa (sztrók),
- átmeneti látásvesztés az infúzió alatt vagy a beadástól számított 2 órán belül,
- élő kórokozót tartalmazó védőoltás okozta fertőzés a legyengült immunrendszer miatt.

### **További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél**

Néhány különbség mutatkozott Crohn-betegség miatt infliximabot kapott gyermekeknél és serdülőknél előforduló mellékhatásokban a Crohn-betegség miatt infliximabot kapott felnőttekkel összehasonlítva. A gyermekeknél gyakrabban előforduló mellékhatások: alacsony vörösvértestszám (vérszegénység), vér a székletben, alacsony összes fehérvérsejtszám (leukopénia), bőrvörösség vagy kivörösödés (kipirulás), vírusfertőzések, a fertőzések ellen fellépő fehérvérsejtek alacsony száma (neutropénia), csonttörés, bakteriális fertőzés és a légutak allergiás reakciói.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Flixabit tárolni?**

A Flixabit az egészségügyi személyzet fogja tárolni a kórházban vagy orvosi rendelőben. A tárolás követelményei, melyeket jó, ha tud, a következők:

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.
- Ez a gyógyszer az eredeti dobozában, hűtőszekrényen kívül, legfeljebb 25°C-on is tárolható egyszeri, legfeljebb hat hónapig. Ebben az esetben ne tegye vissza újra a hűtőszekrénybe. Az új lejárati dátumot írja rá a dobozra a nap/hónap/év feltüntetésével. Amennyiben nem használja fel a gyógyszert az új lejárati dátumig vagy a dobozra nyomtatott lejárati dátumig – amelyek közül a korábbi kell figyelembe venni –, a gyógyszert semmisítse meg.
- A Flixabi-infúzió elkészítésekor annak mielőbbi felhasználása javasolt (3 órán belül). Az oldat csíramentes körülmények közötti elkészítése esetén azonban, azt hűtőben, 2°C – 8°C-on legfeljebb 34 napig, valamint a hűtőből történő kivétel követően további 24 órán keresztül 25°C-on lehet tárolni.
- Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha elszíneződött vagy részecskék találhatók benne.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz a Flixabi?

- A készítmény hatóanyaga az infliximab. Egy injekciós üveg 100 mg infliximabot tartalmaz. Elkészítés után az oldat milliliterenként 10 mg infliximabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: szacharóz, poliszorbát 80, nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát, dinátrium-hidrogén-foszfát-heptahidrát.

### Milyen a Flixabi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Flixabi injekciós üvegben kerül forgalomba, amely tartalmazza a port az oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz. A por fehér.

A Flixabi-t 1, 2, 3, 4 vagy 5 injekciós üveget tartalmazó csomagolásban állítják elő. Nem feltétlenül mindegyik kiszereelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Samsung Bioepis NL B.V.  
Olof Palmestraat 10  
2616 LR Delft  
Hollandia

### Gyártó

Biogen (Denmark) Manufacturing ApS  
Biogen Allé 1  
3400 Hillerød  
Dánia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

### België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

### Lietuva

Ewopharma AG Atstovybė  
Tel: +370 52 14 02 60

### България

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

### Luxembourg/Luxemburg

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038

### Česká republika

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

### Magyarország

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 (0)6 1 848 04 64

### Danmark

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf: + 45 78 79 37 53

### Malta

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

### Deutschland

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)30 223 864 72

### Nederland

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

### Eesti

Ewopharma AG Eesti filiaal  
Tel: + 372 6 68 30 56

### Norge

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

### Ελλάδα

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 211 176 8555

### Österreich

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 931 790 519

**France**

Biogen France SAS  
Tél: + 33 (0)1 776 968 14

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.  
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 00 04 93

**Latvija**

Ewopharma AG pārstāvniecība  
Tel: + 371 66 16 40 32

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**România**

Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 (0)8 525 038 36

**United Kingdom**

Biogen Idec Limited  
Tel: +44 (0)20 360 886 22

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma {ÉÉÉÉ/HH}**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Flixabi-kezelésben részesülő betegnek át kell adni a beteglemeztesítő kártyát.

### ***A gyógyszer alkalmazására és kezelésére vonatkozó utasítások – tárolási előírások***

36 hónap 2°C – 8°C-on tárolva.

A Flixabi egyszeri, legfeljebb 6 hónapig tárolható legfeljebb 25°C-os hőmérsékleten, de a tárolás időtartama nem haladhatja meg az eredeti lejárat dátumot. Az új lejárat dátumot rá kell írni a dobozra. A hűtőtárolásból történő kivételt követően a Flixabi-t tilos ismét hűtve tárolni.

### **A készítmény felhasználására, kezelésére vonatkozó útmutatások – oldás, hígítás és beadás**

A biológiai gyógyszerek követhetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény kereskedelmi nevét és gyártási számát egyértelműen dokumentálni kell.

1. Számítsa ki az adagot és az ehhez szükséges Flixabi injekciós üvegek számát. Minden Flixabi injekciós üveg 100 mg infliximabot tartalmaz. Számítsa ki a feloldott Flixabi szükséges össztérfogatát.
2. Minden egyes Flixabi injekciós üveg tartalmát aseptikus körülmények között 10 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani, 21-gauge (0,8 mm) vagy ennél kisebb átmérőjű tűvel felszerelt fecskendő segítségével. Távolítsa el a műanyag védőkorongot az injekciós üvegről és tetejét tisztítsa meg 70%-os alkoholos vattával. Szűrje be a fecskendőtűt az injekciós üvegbe a gumidugó közepén keresztül, és az injekcióhoz való víz sugarát irányítsa az injekciós üveg falára. Az injekciós üveg forgatásával, gyengéd körkörös mozdulattal keverje az oldatot, hogy elősegítse a liofilizált por oldódását! Ne keverje túl hosszán vagy erőteljesen! **NE RÁZZA!** Az oldat készítésekor tapasztalható habzás nem szokatlan jelenség. Hagyja az elkészült oldatot 5 percig állni! Az oldatnak színtelen-halványárgának kell lennie és opaleszkálhat. Az oldatban néhány apró áttetsző részecske lehet, mivel az infliximab egy fehérje. Ne használja fel az oldatot, ha átlátszatlan részecskéket, elszíneződést tapasztal, vagy ha idegen anyagból származó szemcsék is láthatóak!
3. A feloldott Flixabi-oldat teljes mennyiségét 250 ml végleges térfogatra kell hígítani 9 mg/ml- es (0,9%-os) nátrium-klorid infúziós oldattal. A feloldott Flixabi-oldatot tilos bármilyen más oldószerrel hígítani. A hígítást úgy végezze el, hogy a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid infúziós oldat 250 ml-es üvegpalackjából vagy infúziós tasakjából akkora térfogatnyi fiziológiás sóoldatot távolítsa el, amelyik megegyezik a feloldott Flixabi-oldat térfogatával. A feloldott Flixabi-oldat teljes térfogatát lassan adja a 250 ml-es infúziós palackhoz vagy tasakhoz! Óvatosan keverje! A 250 ml-t meghaladó mennyiségeknél nagyobb infúziós tasakot (pl.: 500 ml, 1000 ml) vagy több, 250 ml-es infúziós tasakot kell használni annak érdekében, hogy az infúziós oldat koncentrációja ne haladja meg a 4 mg/ml-t. Ha a feloldást és a hígítást követően az infúziós oldatot hűtve tárolják, meg kell várni, míg az, a 4. lépés (infúzió) előtt szobahőmérsékleten 3 óra alatt 25°C-ossá válik. A 24 órán túli 2°C - 8°C-on történő tárolás csak a Flixabi infúziós tasakban történő elkészítésére vonatkozik.
4. Az infúziós oldat beadásának időtartama nem lehet rövidebb az ajánlott infúziós időnél. Olyan infúziós szerelékkel kell használni, amelyekben steril, nem pirogén, alacsony fehérjekötő filter található (pórusméret 1,2 mikrométer vagy kisebb)! Mivel tartósítószerrel nem tartalmaz, az infúziós oldat beadását minél hamarabb meg kell kezdeni, az oldást és hígítást követő 3 órán belül! Ha nem kerül azonnal felhasználásra, a felhasználó felelős az alkalmazást megelőző tárolási időtartamért és körülményekért, ami nem lehet hosszabb, mint 24 óra 2°C - 8°C hőmérsékleten, kivéve, ha a feloldást/hígítást ellenőrzött és validált aseptikus körülmények között végezték. Az infúziós oldatból megmaradt mennyiséget nem szabad tárolni későbbi felhasználás céljából!

5. Nem végeztek fizikai és biokémiai kompatibilitási vizsgálatokat a Flixabi más szerekkel való együttadásának felmérésére. A Flixabit nem szabad ugyanabban az intravénás szerelékben más szerrel együtt, egyidejűleg beadni!
6. A Flixabit meg kell vizsgálni beadás előtt, hogy nem látható-e benne idegen részecske, vagy nem színeződött-e el! Amennyiben opálos részecskék láthatók, vagy idegen anyag, illetve elszíneződés tapasztalható, az oldatot nem szabad felhasználni!
7. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani!