PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Flixabi 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 100 mg infliksimaba*. Nakon rekonstitucije jedan ml sadrži 10 mg infliksimaba.

*Infliksimab je kimerično humano-mišje monoklonsko protutijelo IgG1 proizvedeno u stanicama jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese Hamster Ovary*, CHO) tehnologijom rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

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

Bijeli prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Reumatoidni artritis

Flixabi je u kombinaciji s metotreksatom indiciran za smanjivanje znakova i simptoma te poboljšavanje fizičkih funkcija u:
- odraslih bolesnika s aktivnom bolešću čiji odgovor na antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying antirheumatic drugs*, DMARD), uključujući metotreksat, nije odgovarajući
- odraslih bolesnika s teškom, aktivnom i progresivnom bolešću, koji se prethodno nisu liječili metotreksatom ili drugim antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti.

U tim je populacijama bolesnika rendgenskim snimkama dokazano smanjenje brzine progresije oštećenja zglobova (vidjeti dio 5.1).

Crohnova bolest u odraslih bolesnika

Flixabi je indiciran za:
- liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u odraslih bolesnika koji nisu odgovorili na punu i odgovarajuću terapiju nekim kortikosteroidom i/ili imunosupresivom, odnosno u onih koji ne podnose ili imaju medicinske kontraindikacije za takve terapije
- liječenje fistulirajuće, aktivne Crohnove bolesti u odraslih bolesnika koji nisu odgovorili na punu i odgovarajuću konvencionalnu terapiju (uključujući antibiotike, drenažu i imunosupresijsku terapiju).

Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika

Flixabi je indiciran za liječenje teške, aktivne Crohnove bolesti u djece i adolescenata u dobi između 6 i 17 godina, koji nisu odgovorili na konvencionalnu terapiju uključujući kortikosteroid, imunomodulator i primarnu nutritivnu terapiju, te onih koji ne podnose takve vrste terapija ili su im one kontraindicirane. Infliksimab je ispitivan samo u kombinaciji s konvencionalnom imunosupresivnom terapijom.

Ulcerozni kolitis

Flixabi je indiciran za liječenje umjerenog do teškog aktivnog ulceroznog kolitisa u odraslih bolesnika koji nisu na odgovarajući način odgovorili na konvencionalnu terapiju koja uključuje kortikosteroide i 6-merkaptopurin (6-MP) ili azatioprin (AZA), odnosno koji ne podnose ili imaju medicinske kontraindikacije za takve terapije.

Ulcerozni kolitis u pedijatrijskih bolesnika

Flixabi je indiciran za liječenje teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa u djece i adolescenata u dobi između 6 i 17 godina koji nisu na odgovarajući način odgovorili na konvencionalnu terapiju koja uključuje kortikosteroide i 6-MP ili AZA, odnosno u onih koji ne podnose ili imaju medicinske kontraindikacije za takve terapije.

Ankilozantni spondilitis

Flixabi je indiciran za liječenje teškog, aktivnog ankilozantnog spondilitisa u odraslih bolesnika koji nisu na odgovarajući način odgovorili na konvencionalnu terapiju.

Psorijatični artritis

Flixabi je indiciran za liječenje aktivnog i progresivnog psorijatičnog artritisa u odraslih bolesnika u kojih odgovor na prethodno liječenje antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti nije bio odgovarajući.
Flixabi treba primjenjivati:
- u kombinaciji s metotreksatom
- ili kao jedinu terapiju u bolesnika koji ne podnose metotreksat ili je kod njih metotreksat kontraindiciran.

Ispitivanja su pokazala da infliksimab poboljšava funkcionalnu sposobnost u bolesnika s psorijatičnim artritisom te smanjuje brzinu napredovanja oštećenja perifernih zglobova, što je ocijenjeno temeljem rendgenskih snimaka u bolesnika s poliartikularnim simetričnim podtipovima bolesti (vidjeti dio 5.1).

Psorijaza

Flixabi je indiciran za liječenje umjerene do teške plak psorijaze u odraslih bolesnika u kojih je druga sistemska terapija, koja uključuje ciklosporin, metotreksat ili PUVA (psoralen i UVA zračenje), nedjelotvorna, kontraindicirana ili je bolesnici ne podnose (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Flixabi uvodi se i provodi pod nadzorom liječnika specijalista s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju reumatoidnog artritisa, upalnih bolesti crijeva, ankilozantnog spondilitisa, psorijatičnog artritisa ili psorijaze. Flixabi se primjenjuje intravenski. Infuziju lijeka Flixabi moraju davati osposobljeni zdravstveni radnici koji su obučeni prepoznati bilo koji problem povezan s infuzijom. Bolesnici koji se liječe lijekom Flixabi moraju dobiti uputu o lijeku i karticu s podsjetnikom za bolesnika.

Tijekom liječenja lijekom Flixabi treba optimalno prilagoditi istodobnu terapiju drugim lijekovima, primjerice kortikosteroidima i imunosupresivima.

Doziranje

Odrasli (≥ 18 godina)
Reumatoidni artritis
Daje se doza od 3 mg/kg na temelju tjelesne težine, intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 3 mg/kg tjelesne težine u 2. i 6. tjednu nakon prve infuzije te svakih 8 tjedana nakon toga.

Flixabi se mora davati istodobno s metotreksatom.

Dostupni podaci pokazuju da se klinički odgovor obično postiže u roku od 12 tjedana liječenja. Ako nakon tog razdoblja odgovor bolesnika na terapiju više nije odgovarajući ili se odgovor izgubi, može se razmotriti postupno povećavanje doze za približno 1,5 mg/kg tjelesne težine do najviše doze od 7,5 mg/kg tjelesne težine svakih 8 tjedana. Alternativno, može se razmotriti primjena doze od 3 mg/kg tjelesne težine svaka 4 tjedna. Postigne li se odgovarajući odgovor, treba nastaviti liječenje odabranom dozom odnosno učestalošću primjene. Treba pomno razmotriti nastavak liječenja u bolesnika u kojih nema dokaza o koristi terapije u prvih 12 tjedana liječenja ili nakon prilagođavanja doze.

Umjerena do teška, aktivna Crohnova bolest
Daje se doza od 5 mg/kg tjelesne težine intravenskom infuzijom, a zatim se 2 tjedna nakon prve infuzije daje dodatna infuzija u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine. Ako bolesnik ne odgovori na terapiju nakon 2 doze, ne bi trebalo nastaviti daljnje liječenje infliksimabom. Na temelju dostupnih podataka ne preporučuje se daljnje liječenje infliksimabom u bolesnika koji u roku od 6 tjedana od početne infuzije nisu odgovorili na terapiju.

U bolesnika koji su odgovorili na terapiju, alternativne strategije za nastavak liječenja su sljedeće:
- terapija održavanja: dodatna infuzija u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine u 6. tjednu nakon početne doze te nakon toga infuzije svakih 8 tjedana ili
- ponovna primjena: infuzija u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine ako se ponovno pojave znakovi i simptomi bolesti (vidjeti „Ponovna primjena“ u daljnjem tekstu i dio 4.4).

Premda nema usporednih podataka, ograničeni podaci o bolesnicima koji su inicijalno odgovorili na dozu od 5 mg/kg tjelesne težine, ali se odgovor potom izgubio, ukazuju na to da se u nekih bolesnika povećanjem doze može ponovno uspostaviti terapijski odgovor (vidjeti dio 5.1). Nastavak liječenja treba pomno razmotriti u bolesnika u kojih nema dokaza o koristi terapije nakon prilagođavanja doze.

Fistulirajuća, aktivna Crohnova bolest
Daje se doza od 5 mg/kg tjelesne težine, intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine u 2. i 6. tjednu nakon prve infuzije. Ako bolesnik ne odgovori na terapiju nakon 3 doze, ne bi trebalo nastaviti liječenje infliksimabom.

U bolesnika koji su odgovorili na terapiju, alternativne strategije za nastavak liječenja su sljedeće:
- terapija održavanja: dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine svakih 8 tjedana ili
- ponovna primjena: infuzija u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine ako se ponovno pojave znakovi i simptomi bolesti, nakon čega slijede infuzije u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine svakih 8 tjedana (vidjeti „Ponovna primjena“ u daljnjem tekstu i dio 4.4).

Premda nema usporednih podataka, ograničeni podaci o bolesnicima koji su inicijalno odgovorili na dozu od 5 mg/kg tjelesne težine, ali se odgovor potom izgubio, ukazuju na to da se u nekih bolesnika povećanjem doze može ponovno uspostaviti terapijski odgovor (vidjeti dio 5.1). Nastavak liječenja treba pomno razmotriti u bolesnika u kojih nema dokaza o koristi terapije nakon prilagođavanja doze.

Iskustvo s ponovnom primjenom lijeka u slučaju ponovne pojave znakova i simptoma Crohnove bolesti ograničeno je i nema usporednih podataka o omjeru koristi i rizika alternativnih strategija za nastavak liječenja.

Ulcerozni kolitis
Daje se doza od 5 mg/kg tjelesne težine intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine u 2. i 6. tjednu nakon prve infuzije te svakih 8 tjedana nakon toga.

Dostupni podaci pokazuju postizanje kliničkog odgovora obično u roku od 14 tjedana liječenja, tj. nakon tri doze. Treba pomno razmotriti nastavak liječenja u bolesnika u kojih se unutar tog razdoblja ne uoče dokazi o koristi terapije.

Ankilozantni spondilitis
Daje se doza od 5 mg/kg tjelesne težine intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine u 2. i 6. tjednu nakon prve infuzije te svakih 6 do 8 tjedana nakon toga. Ako bolesnik ne odgovori na terapiju nakon 6 tjedana (tj. nakon 2 doze), ne bi trebalo nastaviti liječenje infliksimabom.

Psorijatični artritis
Daje se doza od 5 mg/kg tjelesne težine intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine u 2. i 6. tjednu nakon prve infuzije te svakih 8 tjedana nakon toga.

Psorijaza
Daje se doza od 5 mg/kg tjelesne težine intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine u 2. i 6. tjednu nakon prve infuzije te svakih 8 tjedana nakon toga. Ako bolesnik ne odgovori na terapiju nakon 14 tjedana (tj. nakon 4 doze), ne bi trebalo nastaviti liječenje infliksimabom.

Ponovna primjena u Crohnovoj bolesti i reumatoidnom artritisu
Ako se ponovno pojave znakovi i simptomi bolesti, infliksimab se može ponovno primijeniti u roku od 16 tjedana od zadnje infuzije. U kliničkim su ispitivanjima reakcije kasne preosjetljivosti bile manje česte i javljale su se nakon što se infliksimab nije primjenjivao u razdoblju kraćem od godinu dana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Nisu ustanovljene sigurnost i djelotvornost ponovne primjene ako je razdoblje u kojemu se infliksimab nije davao bilo dulje od 16 tjedana. To se odnosi na bolesnike s Crohnovom bolešću i na bolesnike s reumatoidnim artritisom.

Ponovna primjena u ulceroznom kolitisu
Sigurnost i djelotvornost lijeka pri ponovnoj primjeni nisu ustanovljene, osim kada se davao svakih 8 tjedana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Ponovna primjena u ankilozantnom spondilitisu
Sigurnost i djelotvornost lijeka pri ponovnoj primjeni nisu ustanovljene, osim kada se davao svakih 6 do 8 tjedana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Ponovna primjena u psorijatičnom artritisu
Sigurnost i djelotvornost lijeka pri ponovnoj primjeni nisu ustanovljene, osim kada se davao svakih 8 tjedana (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Ponovna primjena u psorijazi
Ograničeno iskustvo ponovne primjene lijeka u bolesnika s psorijazom davanjem jedne doze infliksimaba nakon 20 tjedana ukazuje na smanjenu djelotvornost i povećanu incidenciju blagih do umjereno jakih reakcija povezanih s infuzijom u odnosu na one tijekom prvobitne primjene uvodnog režima liječenja (vidjeti dio 5.1).

Ograničeno iskustvo ponovne primjene lijeka zbog novog izbijanja bolesti ponavljanjem uvodnog režima liječenja, pokazuje veću incidenciju reakcija povezanih s infuzijom, uključujući i ozbiljne reakcije, u odnosu na terapiju održavanja svakih 8 tjedana (vidjeti dio 4.8).

Ponovna primjena u svim indikacijama
U slučaju da je terapija održavanja prekinuta, a potrebno je ponovno započeti liječenje, ne preporučuje se ponavljanje uvodnog režima liječenja (vidjeti dio 4.8). U tom slučaju treba započeti terapiju davanjem jedne doze infliksimaba, a zatim nastaviti s dozama održavanja prema gore opisanim preporukama.

Posebne populacije

Starije osobe
Nisu provedena posebna ispitivanja infliksimaba u starijih bolesnika. U kliničkim ispitivanjima nisu opažene veće dobno uvjetovane razlike u klirensu i volumenu distribucije lijeka. Nije potrebno

prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2). Za više podataka o sigurnosti primjene infliksimaba u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Oštećenje funkcije bubrega i/ili jetre
Infliksimab nije ispitivan u ovim populacijama bolesnika. Ne mogu se dati preporuke za doziranje (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija
Crohnova bolest (6 do 17 godina)
Daje se doza od 5 mg/kg tjelesne težine intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine u 2. i 6. tjednu nakon prve infuzije te svakih 8 tjedana nakon toga. Na temelju dostupnih podataka ne preporučuje se daljnje liječenje infliksimabom u djece i adolescenata koji nisu odgovorili na terapiju u prvih 10 tjedana (vidjeti dio 5.1).

U nekih će bolesnika interval između doza morati biti kraći da bi se održalo kliničko poboljšanje, dok će u drugih biti dovoljni dulji intervali između doza. Bolesnici kojima je interval između doza skraćen na manje od 8 tjedana mogu biti izloženi povećanom riziku od nuspojava. Treba pažljivo razmotriti nastavak terapije uz skraćeni interval u onih bolesnika koji ne pokažu znakove dodatnog poboljšanja nakon promjene intervala između doza.

Sigurnost i djelotvornost infliksimaba nisu ispitivane u djece mlađe od 6 godina koja boluju od Crohnove bolesti. Trenutno dostupni farmakokinetički podaci opisani su u dijelu 5.2, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju u djece mlađe od 6 godina.

Ulcerozni kolitis (6 do 17 godina)
Daje se doza od 5 mg/kg tjelesne težine intravenskom infuzijom, a zatim slijede dodatne infuzije u dozi od 5 mg/kg tjelesne težine u 2. i 6. tjednu nakon prve infuzije te svakih 8 tjedana nakon toga. Na temelju dostupnih podataka ne preporučuje se daljnje liječenje infliksimabom u pedijatrijskih bolesnika koji nisu odgovorili na terapiju u prvih 8 tjedana (vidjeti dio 5.1).

Sigurnost i djelotvornost infliksimaba nisu ispitivane u djece mlađe od 6 godina koja boluju od ulceroznog kolitisa. Trenutno dostupni farmakokinetički podaci opisani su u dijelu 5.2, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju u djece mlađe od 6 godina.

Psorijaza
Sigurnost i djelotvornost infliksimaba u djece i adolescenata mlađih od 18 godina koji boluju od psorijaze nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju.

Juvenilni idiopatski artritis, psorijatični artritis i ankilozantni spondilitis
Sigurnost i djelotvornost infliksimaba u djece i adolescenata mlađih od 18 godina koji boluju od juvenilnog idiopatskog artritisa, psorijatičnog artritisa i ankilozantnog spondilitisa nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.2, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju.

Juvenilni reumatoidni artritis
Sigurnost i djelotvornost infliksimaba u djece i adolescenata mlađih od 18 godina koji boluju od juvenilnog reumatoidnog artritisa nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8 i 5.2, međutim, nije moguće dati preporuku o doziranju.

Način primjene

Infliksimab se primjenjuje intravenski tijekom razdoblja od 2 sata. Svi bolesnici koji primaju infliksimab moraju biti pod nadzorom najmanje 1 – 2 sata nakon infuzije za slučaj akutne reakcije povezane s infuzijom. Na raspolaganju mora biti oprema za hitne intervencije kao što je adrenalin, antihistaminici, kortikosteroidi i oprema za umjetnu ventilaciju. Bolesnicima se prije infuzije može dati antihistaminik, hidrokortizon i/ili paracetamol te se infuzija može usporiti kako bi se smanjio rizik od

reakcija povezanih s infuzijom, osobito ako je bolesnik prethodno imao reakcije povezane s infuzijom (vidjeti dio 4.4).

Skraćeno trajanje infuzije u odraslih bolesnika za sve indikacije
U pažljivo odabranih odraslih bolesnika koji su dobro podnijeli najmanje 3 početne dvosatne infuzije infliksimaba (faza uvodnog liječenja) te su sada na terapiji održavanja, može se razmotriti primjena daljnjih infuzija tijekom najmanje jednog sata. Pojavi li se kod skraćene infuzije reakcija povezana s infuzijom, može se razmotriti sporija brzina za buduće infuzije, ako se terapija nastavlja. Nisu provedena ispitivanja s kraćim trajanjem infuzije kod doza > 6 mg/kg tjelesne težine (vidjeti dio 4.8).

Za upute o pripremi i primjeni vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, druge mišje proteine ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

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

Bolesnici s umjerenim ili teškim zatajenjem srca (NYHA stupanj III/IV) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Reakcije povezane s infuzijom i preosjetljivost
Infliksimab se povezuje s akutnim reakcijama povezanim s infuzijom, uključujući anafilaktički šok te reakcije kasne preosjetljivosti (vidjeti dio 4.8).

Akutne reakcije povezane s infuzijom, uključujući anafilaktičke reakcije, mogu se razviti tijekom (u roku od nekoliko sekundi) ili unutar nekoliko sati nakon infuzije. Ako se pojave akutne reakcije povezane s infuzijom, infuzija se mora odmah prekinuti. Na raspolaganju mora biti oprema za hitne intervencije kao što je adrenalin, antihistaminici, kortikosteroidi i oprema za umjetnu ventilaciju. Bolesnicima se prije infuzije može dati antihistaminik, hidrokortizon i/ili paracetamol kako bi se spriječili blagi i prolazni učinci.
Mogu se razviti protutijela na infliksimab koja su povezana s povećanom učestalošću reakcija povezanih s infuzijom. Mali udio reakcija povezanih s infuzijom činile su ozbiljne alergijske reakcije. Uočena je i povezanost između razvoja protutijela na infliksimab i kraćeg trajanja odgovora na terapiju. Istodobna primjena imunomodulatora povezana je s nižom incidencijom protutijela na infliksimab i smanjenom učestalošću reakcija povezanih s infuzijom. Učinak istodobne terapije imunomodulatora bio je intenzivniji u bolesnika liječenih epizodički nego u onih koji su primali terapiju održavanja. Bolesnici koji prekinu s uzimanjem imunosupresiva prije ili za vrijeme liječenja infliksimabom izloženi su većem riziku za razvoj tih protutijela. Protutijela na infliksimab ne mogu se uvijek otkriti u uzorcima seruma. Ako se pojave ozbiljne reakcije, mora se primijeniti simptomatska terapija i više se ne smiju davati infuzije infliksimaba (vidjeti dio 4.8).

U kliničkim ispitivanjima prijavljene su reakcije kasne preosjetljivosti. Dostupni podaci ukazuju na povećanje rizika od razvoja reakcija kasne preosjetljivosti što je dulje razdoblje u kojemu se infliksimab ne primjenjuje. Bolesnike treba savjetovati da odmah potraže liječničku pomoć ako se pojavi bilo koja kasna nuspojava (vidjeti dio 4.8). Kada se liječenje ponavlja nakon dulje stanke, bolesnici se moraju pomno nadzirati zbog mogućih znakova i simptoma reakcija kasne preosjetljivosti.

Infekcije

Prije, tijekom i nakon liječenja infliksimabom bolesnike se mora pomno nadzirati kako bi se uočile infekcije, uključujući tuberkulozu ili druge teške infekcije kao što su sepsa, apsces i oportunističke infekcije. Budući da eliminacija infliksimaba može potrajati i do 6 mjeseci, bolesnik mora biti pod nadzorom i tijekom tog razdoblja. Ako se u bolesnika razvije ozbiljna infekcija ili sepsa, liječenje infliksimabom ne smije se nastaviti.

Potreban je oprez kad se razmatra mogućnost primjene infliksimaba u bolesnika s kroničnim ili ponavljajućim infekcijama, uključujući one koji istodobno primaju imunosupresive. Bolesnike treba upoznati s potencijalnim čimbenicima rizika za razvoj infekcije i savjetovati im njihovo izbjegavanje na odgovarajući način.

Faktor nekroze tumora alfa (TNF_{α}) posreduje upalu i modulira stanične imunološke odgovore. Eksperimentalni podaci pokazuju da je TNF_{α} neophodan za uklanjanje unutarstanične infekcije. Kliničko iskustvo je pokazalo narušenost obrane domaćina protiv infekcije u nekih bolesnika liječenih infliksimabom.

Treba napomenuti da supresija TNF_{α} može prikriti simptome infekcije poput vrućice. Rano prepoznavanje atipične kliničke slike teške infekcije kao i tipične kliničke slike rijetke i neuobičajene infekcije od ključne je važnosti kako bi se smanjilo kašnjenje s dijagnozom i liječenjem.

Bolesnici koji uzimaju blokatore TNF-a skloniji su ozbiljnim infekcijama.
U bolesnika liječenih infliksimabom opažene su tuberkuloza, mikobakterijske infekcije, bakterijske infekcije uključujući sepsu i pneumoniju, invazivne gljivične, virusne i druge oportunističke infekcije. Neke od tih infekcija imale su smrtni ishod. Najčešće prijavljene oportunističke infekcije sa stopom smrtnosti > 5% uključuju aspergilozu, kandidijazu, listeriozu i pneumocistozu.
Bolesnike koji tijekom liječenja infliksimabom razviju novu infekciju treba pažljivo nadzirati i podvrgnuti cjelovitom dijagnostičkom postupku. Ako bolesnik razvije novu ozbiljnu infekciju ili sepsu, treba prekinuti liječenje infliksimabom i uvesti odgovarajuću antimikrobnu ili antimikotičku terapiju sve dok infekcija ne bude pod kontrolom.

Tuberkuloza
U bolesnika liječenih infliksimabom prijavljeni su slučajevi aktivne tuberkuloze. Treba naglasiti da je u većini slučajeva ustanovljena ekstrapulmonalna tuberkuloza te da se radilo o lokaliziranom ili diseminiranom obliku bolesti.

Prije početka liječenja infliksimabom sve bolesnike treba provjeriti na aktivnu i neaktivnu („latentnu”) tuberkulozu. Ta provjera treba obuhvatiti detaljnu anamnezu s podacima o obolijevanju od tuberkuloze ili mogućem prijašnjem kontaktu s tuberkulozom i prijašnjoj i/ili sadašnjoj imunosupresivnoj terapiji. U svih bolesnika treba provesti odgovarajuće pretrage (npr. kožni tuberkulinski test, rendgen pluća i/ili test oslobađanja interferona gama) (sukladno lokalnim preporukama). Preporučuje se zabilježiti te pretrage u kartici s podsjetnikom za bolesnika. Potrebno je upozoriti na rizik lažno negativnih tuberkulinskih testova, osobito u teško bolesnih i imunokompromitiranih bolesnika.

Ako se dijagnosticira aktivna tuberkuloza, ne smije se započeti liječenje infliksimabom (vidjeti dio 4.3).

Ako se sumnja na latentnu tuberkulozu, treba potražiti savjet liječnika s iskustvom u liječenju tuberkuloze. U svim situacijama opisanima u daljnjem tekstu potrebno je vrlo pažljivo odvagnuti omjer rizika i koristi liječenja infliksimabom.

Ako se dijagnosticira neaktivna („latentna”) tuberkuloza, prije uvođenja infliksimaba mora se započeti liječenje latentne tuberkuloze antituberkuloznom terapijom sukladno lokalnim preporukama.

Treba razmotriti primjenu antituberkulozne terapije prije početka liječenja infliksimabom u bolesnika koji imaju brojne ili značajne čimbenike rizika za tuberkulozu, a rezultati testa na latentnu tuberkulozu su im negativni.

Primjenu antituberkulozne terapije treba razmotriti prije početka liječenja infliksimabom i u bolesnika koji u anamnezi imaju latentnu ili aktivnu tuberkulozu, a u kojih se ne može potvrditi da su bili liječeni na odgovarajući način.
Prijavljeno je nekoliko slučajeva aktivne tuberkuloze u bolesnika liječenih infliksimabom tijekom i nakon liječenja latentne tuberkuloze.
Sve bolesnike treba uputiti da se jave liječniku ako se tijekom ili nakon liječenja infliksimabom pojave znakovi/simptomi koji bi mogli ukazivati na tuberkulozu (npr. perzistirajući kašalj, gubitak tjelesne težine, subfebrilnost).

Invazivne gljivične infekcije
U bolesnika liječenih infliksimabom u kojih se razvije ozbiljna sistemska bolest treba posumnjati na neku invazivnu gljivičnu infekciju poput aspergiloze, kandidijaze, pneumocistoze, histoplazmoze, kokcidioidomikoze ili blastomikoze. Kod obrade takvih bolesnika treba se u ranoj fazi posavjetovati s liječnikom koji ima iskustva u dijagnosticiranju i liječenju invazivnih gljivičnih infekcija. Invazivne gljivične infekcije manifestiraju se prije kao diseminirane nego lokalizirane bolesti, a testovi na antigene i protutijela mogu u nekih bolesnika biti negativni unatoč postojanju aktivne infekcije. Uzimajući u obzir rizike invazivne gljivične infekcije kao i rizike antimikotičke terapije, treba razmotriti primjenu odgovarajuće empirijske antimikotičke terapije tijekom dijagnostičkog postupka.

Prije uvođenja infliksimaba treba pažljivo ocijeniti koristi i rizike liječenja infliksimabom u bolesnika koji su boravili ili putovali u područja za koja su karakteristične endemske invazivne gljivične infekcije kao što su histoplazmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza.

Fistulirajuća Crohnova bolest
Bolesnici s fistulirajućim oblikom Crohnove bolesti s akutnim gnojnim fistulama ne smiju započeti liječenje infliksimabom dok se ne otkloni izvor moguće infekcije, osobito apsces (vidjeti dio 4.3).

Reaktivacija hepatitisa B (HBV)

Reaktivacija hepatitisa B dogodila se u bolesnika koji su primali antagonist TNF-a uključujući infliksimab, a kronični su nositelji tog virusa. Neki su slučajevi imali smrtni ishod.

Bolesnici se moraju testirati na HBV infekciju prije početka liječenja infliksimabom. Za bolesnike u kojih je rezultat pretrage na HBV infekciju pozitivan preporučuje se potražiti savjet liječnika s iskustvom u liječenju hepatitisa B. Nositelje virusa hepatitisa B koji se moraju liječiti infliksimabom treba pažljivo nadzirati za vrijeme i nekoliko mjeseci nakon završetka liječenja kako bi se uočili mogući znakovi i simptomi aktivne HBV infekcije. Nema odgovarajućih podataka o bolesnicima nositeljima HBV-a koji su uz antagonist TNF-a primali i antivirusne lijekove radi sprječavanja reaktivacije hepatitisa B. U bolesnika u kojih se ponovno aktivira HBV treba prekinuti primjenu infliksimaba te uvesti djelotvorne antivirusne lijekove uz odgovarajuće suportivno liječenje.

Hepatobilijarni događaji

Nakon stavljanja infliksimaba u promet, primijećeni su slučajevi žutice i neinfektivnog hepatitisa, koji je ponekad imao značajke autoimunog hepatitisa. Zabilježeni su i izolirani slučajevi zatajenja jetre koji su rezultirali transplantacijom jetre ili smrću. Bolesnike sa znakovima ili simptomima poremećaja jetrene funkcije treba pregledati i utvrditi postoji li oštećenje jetre. Ako se razvije žutica i/ili je koncentracija ALT ≥ 5 puta veća od gornje granice normale, liječenje infliksimabom treba prekinuti te provesti temeljite pretrage i utvrditi razlog poremećaja.

Istodobna primjena inhibitora TNF_α i anakinre

Ozbiljne infekcije i neutropenija zabilježene su u kliničkim ispitivanjima istodobne primjene anakinre i drugog inhibitora TNF_α, etanercepta, koja nije dovela do dodatnog kliničkog poboljšanja u odnosu na primjenu samo etanercepta. Zbog prirode nuspojava primijećenih kod istodobne primjene etanercepta i

anakinre, slična toksičnost mogla bi se javiti i kod istodobne primjene anakinre i nekog drugog inhibitora TNF_{α}. Stoga se ne preporučuje kombinirana primjena infliksimaba i anakinre.

Istodobna primjena inhibitora TNF_{α} i abatacepta

U kliničkim ispitivanjima istodobna primjena inhibitora TNF_{α} i abatacepta bila je povezana s povećanim rizikom od razvoja infekcija, uključujući i ozbiljne infekcije, u odnosu na primjenu samo antagonista TNF-a, a pritom nije došlo do povećanja kliničkog učinka. Ne preporučuje se kombinirana primjena infliksimaba i abatacepta.

Istodobna primjena s drugim biološkim lijekovima

Nema dovoljno podataka o istodobnoj primjeni infliksimaba s drugim biološkim lijekovima koji se primjenjuju za liječenje istih stanja kao i infliksimab. Istodobna primjena infliksimaba s drugim biološkim lijekovima se ne preporučuje zbog mogućeg povećanog rizika od infekcije i drugih mogućih farmakoloških interakcija.

Zamjena jednog biološkog antireumatskog lijeka koji modificira tijek bolesti drugim

Potreban je oprez i kontinuirani nadzor bolesnika kod prelaska s jednog biološkog lijeka na drugi, jer preklapanje biološkog djelovanja može dodatno povećati rizik od nuspojava, uključujući infekciju.

Cijepljenje

Preporučuje se da, ako je to moguće, prije početka liječenja infliksimabom bolesnici prime sva cjepiva u skladu s važećim smjernicama za cijepljenje. Bolesnici koji se liječe infliksimabom mogu istodobno primati cjepiva, osim živih cjepiva (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6).

U podskupini od 90 odraslih bolesnika s reumatoidnim artritisom iz ispitivanja ASPIRE, sličan je udio bolesnika u svim liječenim skupinama (metotreksat plus: placebo [n = 17], infliksimab u dozi od 3 mg/kg [n = 27] ili infliksimab u dozi od 6 mg/kg [n = 46]) ostvario učinkovito dvostruko povećanje titra kao odgovor na polivalentno pneumokokno cjepivo, što ukazuje na to da infliksimab nije utjecao na humoralne imunološke odgovore neovisne o T-stanicama. Međutim, ispitivanja iz objavljene literature kod različitih indikacija (npr. reumatoidni artritis, psorijaza, Crohnova bolest) ukazuju na to da neživa cjepiva primljena tijekom liječenja anti-TNF lijekovima, uključujući infliksimab, mogu dovesti do slabijeg imunološkog odgovora nego u bolesnika koji ne primaju anti-TNF terapiju.

Živa cjepiva/terapijski infektivni agensi

Ograničeni su podaci o odgovoru na cijepljenje živim cjepivima ili o sekundarnom prijenosu infekcije živim cjepivom u bolesnika koji primaju anti-TNF terapiju. Primjena živih cjepiva može dovesti do kliničkih infekcija, uključujući diseminirane infekcije. Ne preporučuje se istodobna primjena živih cjepiva s infliksimabom.

Izloženost dojenčadi *in utero*

U dojenčadi koja je bila izložena infliksimabu *in utero* prijavljen je smrtni ishod zbog diseminirane infekcije *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) nakon primjene BCG cjepiva nakon rođenja. Preporučuje se pričekati 12 mjeseci od rođenja prije primjene živih cjepiva u dojenčadi izloženoj infliksimabu *in utero.* Ako su serumske razine infliksimaba u dojenčeta nemjerljive ili je primjena infliksimaba bila ograničena na prvo tromjesečje trudnoće, možda bi se mogla razmotriti ranija primjena živog cjepiva u slučaju da postoji jasna klinička korist za pojedino dojenče (vidjeti dio 4.6).

Izloženost dojenčadi putem majčinog mlijeka

Ne preporučuje se primjena živog cjepiva dojenom dojenčetu dok majka prima infliksimab, osim ako su serumske razine infliksimaba u dojenčeta nemjerljive (vidjeti dio 4.6).

Terapijski infektivni agensi

Primjena terapijskih infektivnih agenasa, poput živih atenuiranih bakterija, u druge svrhe (npr. intravezikalna instilacija BCG-a za liječenje raka) mogla bi dovesti do kliničkih infekcija, uključujući diseminirane infekcije. Ne preporučuje se primjenjivati terapijske infektivne agense istodobno s infliksimabom.

Autoimuni procesi

Relativno pomanjkanje TNF_{α} prouzročeno anti-TNF terapijom može pokrenuti autoimuni proces. Ako bolesnik nakon liječenja infliksimabom razvije simptome koji ukazuju na sindrom sličan lupusu i ako ima pozitivan nalaz protutijela na dvolančanu DNA, ne smije nastaviti liječenje infliksimabom (vidjeti dio 4.8).

Neurološki događaji

Primjena blokatora TNF-a, uključujući infliksimab dovodi se u vezu sa slučajevima nastajanja novih ili egzacerbacije postojećih kliničkih simptoma i/ili radioloških nalaza demijelinizacijskih bolesti središnjeg živčanog sustava, uključujući multiplu sklerozu, te demijelinizacijskih poremećaja perifernog živčanog sustava, uključujući Guillain-Barréov sindrom. U bolesnika s već postojećim ili novonastalim demijelinizacijskim bolestima treba pažljivo procijeniti rizike i koristi anti-TNF terapije prije početka liječenja infliksimabom. Ako se razviju ovakvi poremećaji, treba razmotriti prekid primjene infliksimaba.

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji

U kontroliranim dijelovima kliničkih ispitivanja blokatora TNF-a zabilježeno je više slučajeva zloćudnih bolesti, uključujući limfome, u bolesnika koji su primali blokator TNF-a u odnosu na kontrolnu skupinu bolesnika. Tijekom kliničkih ispitivanja primjene infliksimaba u svim odobrenim indikacijama incidencija limfoma u bolesnika koji su primali infliksimab bila je viša od one očekivane u općoj populaciji, ali je pojava limfoma bila rijetka. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika liječenih antagonistom TNF-a prijavljeni su slučajevi leukemije. Osnovni rizik za pojavu limfoma i leukemije povećan je u bolesnika s reumatoidnim artritisom koji imaju dugotrajnu, vrlo aktivnu upalnu bolest, što otežava procjenu rizika.

U eksplorativnom kliničkom ispitivanju u kojem se ocjenjivala primjena infliksimaba u bolesnika s umjereno teškom do teškom kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB), prijavljeno je više slučajeva zloćudnih bolesti u bolesnika liječenih infliksimabom nego u bolesnika u kontrolnoj skupini. Svi su bolesnici bili teški pušači. U bolesnika koji imaju povećan rizik za razvoj zloćudne bolesti jer su teški pušači mogućnost liječenja treba razmotriti uz oprez.

S obzirom na dosadašnje spoznaje, ne može se isključiti rizik od pojave limfoma ili drugih zloćudnih bolesti u bolesnika koji se liječe blokatorom TNF-a (vidjeti dio 4.8). Potreban je oprez kada se razmatra liječenje blokatorom TNF-a u bolesnika koji su bolovali od zloćudne bolesti odnosno kada se razmatra nastavak liječenja bolesnika u kojih se razvila zloćudna bolest.

Oprez je potreban i u bolesnika s psorijazom koji su primali opsežnu imunosupresivnu terapiju ili su dugo liječeni PUVA terapijom.

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

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi hepatospleničkog limfoma T-stanica (engl. *hepatosplenic T-cell lymphoma*, HSTCL) u bolesnika liječenih blokatorima TNF-a uključujući infliksimab. Ova rijetka vrsta limfoma T-stanica ima vrlo agresivan tijek i obično smrtni ishod. Gotovo svi ti bolesnici liječeni su azatioprinom (AZA) ili 6-MP istodobno ili neposredno prije primjene blokatora TNF-a. Velika većina ovih slučajeva među bolesnicima liječenim infliksimabom pojavila se u bolesnika s Crohnovom bolešću ili ulceroznim kolitisom, a većinom su prijavljeni u adolescenata ili mlađih odraslih muškaraca. Treba pomno razmotriti potencijalni rizik primjene kombinacije AZA ili 6-MP i infliksimaba. Ne može se isključiti rizik od razvoja hepatospleničkog limfoma T-stanica u bolesnika koji se liječe infliksimabom (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika liječenih blokatorima TNF-a, uključujući infliksimab, prijavljeni su melanom i karcinom Merkelovih stanica (vidjeti dio 4.8). Preporučuje se periodički pregled kože, osobito u bolesnika koji imaju čimbenike rizika za rak kože.

Populacijsko retrospektivno kohortno ispitivanje, koje je koristilo podatke iz Švedskih nacionalnih zdravstvenih registara, pokazalo je povećanu incidenciju raka cerviksa u žena s reumatoidnim artritisom liječenih infliksimabom u usporedbi s bolesnicama koje nisu bile liječene biološkim lijekovima ili općom populacijom, uključujući i one starije od 60 godina. Potrebno je nastaviti s periodičkim probirnim pregledima žena liječenih infliksimabom, uključujući i one starije od 60 godina.

U svih bolesnika s ulceroznim kolitisom koji imaju povećan rizik za razvoj displazije ili karcinoma debelog crijeva (primjerice, bolesnici s dugotrajnim ulceroznim kolitisom ili primarnim sklerozirajućim kolangitisom) ili su ranije imali displaziju ili karcinom debelog crijeva mora se u redovitim intervalima prije početka liječenja i tijekom čitavog trajanja bolesti vršiti probir na displaziju. Kontrolni pregledi moraju obuhvatiti kolonoskopiju i biopsiju sukladno lokalnim preporukama. Trenutno dostupni podaci ne upućuju na to da liječenje infliksimabom utječe na rizik od razvoja displazije ili raka debelog crijeva.

Budući da u bolesnika s novodijagnosticiranom displazijom koji su liječeni infliksimabom nije utvrđena mogućnost povećanog rizika od razvoja raka, kliničar treba pažljivo razmotriti rizik i koristi nastavka liječenja za svakog bolesnika.

Zatajenje srca

Infliksimab treba davati uz oprez bolesnicima s blagim zatajenjem srca (NYHA stupanj I/II). Bolesnike treba pomno nadzirati, a primjena infliksimaba ne smije se nastaviti u onih bolesnika u kojih se pojave novi ili pogoršaju postojeći simptomi zatajenja srca (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Hematološke reakcije

U bolesnika liječenih blokatorima TNF-a, uključujući infliksimab, prijavljene su pancitopenija, leukopenija, neutropenija i trombocitopenija. Sve bolesnike treba upozoriti da odmah potraže liječničku pomoć ako razviju znakove i simptome koji ukazuju na krvnu diskraziju (npr. perzistirajuća vrućica, modrice, krvarenje, bljedilo). U bolesnika s potvrđenim značajnim hematološkim poremećajima treba razmotriti prekid liječenja infliksimabom.

Ostalo

Planira li se kirurški zahvat, treba voditi računa o dugom poluvijeku infliksimaba. Bolesnika kojemu je za vrijeme liječenja infliksimabom potrebna operacija nužno je pomno nadzirati kako bi se utvrdile eventualne infektivne i neinfektivne komplikacije i poduzele odgovarajuće mjere (vidjeti dio 4.8).

U liječenju Crohnove bolesti, izostanak odgovora na terapiju može ukazivati na prisutnost fiksne fibrozne strikture, koja može zahtijevati kirurško liječenje. Nema dokaza koji bi ukazivali da infliksimab pogoršava ili uzrokuje fibrozne strikture.

Posebne populacije

Starije osobe
Incidencija ozbiljnih infekcija u bolesnika u dobi od 65 ili više godina koji su liječeni infliksimabom bila je veća nego u bolesnika mlađih od 65 godina. Neke od njih završile su smrtnim ishodom. U liječenju starijih bolesnika osobitu pozornost treba posvetiti riziku od razvoja infekcije (vidjeti dio 4.8).

Pedijatrijska populacija
Infekcije
U kliničkim ispitivanjima prijavljen je veći udio infekcija u pedijatrijskih bolesnika u odnosu na odrasle bolesnike (vidjeti dio 4.8).

Cijepljenje
Prije početka terapije infliksimabom, preporučuje se po mogućnosti cijepiti pedijatrijske bolesnike u skladu s važećim programom cijepljenja. Pedijatrijski bolesnici koji se liječe infliksimabom mogu istodobno primati cjepiva, osim živih cjepiva (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6).

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji
U djece, adolescenata i mladih odraslih osoba (do 22 godine starosti) koji su liječeni blokatorima TNF-a (terapija započeta u dobi ≤ 18 godina), uključujući infliksimab, nakon stavljanja tih lijekova u promet prijavljene su zloćudne bolesti, od kojih su neke bile sa smrtnim ishodom. Otprilike polovica tih slučajeva bili su limfomi. Ostali slučajevi predstavljaju mnoštvo različitih zloćudnih bolesti te uključuju rijetke zloćudne bolesti obično povezane s imunosupresijom. U djece i adolescenata koji se liječe blokatorima TNF-a ne može se isključiti rizik od razvoja zloćudnih bolesti.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi hepatosplenič kog limfoma T-stanica u bolesnika liječenih blokatorima TNF-a uključujući infliksimab. Ova rijetka vrsta limfoma T-stanica ima vrlo agresivan tijek i obično smrtni ishod. Gotovo svi ti bolesnici liječeni su azatioprinom (AZA) ili 6-MP istodobno ili neposredno prije primjene blokatora TNF-a. Velika većina ovih slučajeva među bolesnicima liječenim infliksimabom pojavila se u bolesnika s Crohnovom bolešću ili ulceroznim kolitisom, a većinom su prijavljeni u adolescenata ili mlađih odraslih muškaraca. Treba pomno razmotriti potencijalni rizik primjene kombinacije AZA ili 6-MP i infliksimaba. Ne može se isključiti rizik od razvoja hepatosplenič kog limfoma T-stanica u bolesnika koji se liječe infliksimabom (vidjeti dio 4.8).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Sadržaj natrija
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Međutim, Flixabi se razrjeđuje u 0,9%-tnoj (9 mg/ml) otopini natrijeva klorida za infuziju. O tome treba voditi računa u bolesnika na prehrani s ograničenim udjelom natrija (vidjeti dio 6.6).

Polisorbat 80
Ovaj lijek sadrži 0,5 mg polisorbata 80 u jednoj bočici (bočica od 20 ml), što odgovara 0,5 mg/10 ml nakon rekonstitucije s 10 ml vode za injekcije. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Ima naznaka da istodobna primjena metotreksata i drugih imunomodulatora u bolesnika s reumatoidnim artritisom, psorijatičnim artritisom i Crohnovom bolešću smanjuje stvaranje protutijela protiv infliksimaba i povećava koncentraciju infliksimaba u plazmi. Međutim, ti rezultati nisu pouzdani zbog ograničenja metoda koje se koriste u analizi infliksimaba i protutijela protiv infliksimaba u serumu.

Čini se da kortikosteroidi nemaju klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku infliksimaba.

Ne preporučuje se primjena lijeka infliksimaba u kombinaciji s drugim biološkim lijekovima koji se primjenjuju za liječenje istih stanja kao i infliksimab, uključujući anakinru i abatacept (vidjeti dio 4.4).

Ne preporučuje se istodobna primjena živih cjepiva s infliksimabom.Također se ne preporučuje davati živa cjepiva prvih 12 mjeseci nakon rođenja u dojenčadi koja su *in utero* bila izložena infliksimabu. Ako su serumske razine infliksimaba u dojenčeta nemjerljive ili je primjena infliksimaba bila ograničena na prvo tromjesečje trudnoće, možda bi se mogla razmotriti ranija primjena živog cjepiva u slučaju da postoji jasna klinička korist za pojedino dojenče (vidjeti dio 4.4).

Ne preporučuje se primjena živog cjepiva dojenom dojenčetu dok majka prima infliksimab, osim ako su serumske razine infliksimaba u dojenčeta nemjerljive (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Ne preporučuje se istodobna primjena terapijskih infektivnih agensa istodobno s infliksimabom (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi moraju razmotriti uporabu odgovarajuće kontracepcije kako bi se spriječila trudnoća i nastaviti je koristiti najmanje 6 mjeseci nakon primjene posljednje doze infliksimaba.

Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci o umjereno velikom broju trudnoća s poznatim ishodom tijekom kojih je žena bila izložena infliksimabu, a koje su završile rođenjem živog djeteta, uključujući približno 1100 trudnoća tijekom kojih je žena bila izložena infliksimabu tijekom prvog tromjesečja, ne ukazuju na porast stope malformacija u novorođenčadi.

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

Budući da inhibira TNF_{α}, primjena infliksimaba tijekom trudnoće može utjecati na normalan imunološki odgovor novorođenčeta. U istraživanju razvojne toksičnosti provedenom na miševima pomoću analognog protutijela koje selektivno inhibira funkcionalnu aktivnost mišjeg TNF_{α}, nije bilo znakova toksičnosti za majku, embriotoksičnosti ni teratogenosti (vidjeti dio 5.3).

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

Infliksimab prolazi kroz placentu i pronađen je u serumu dojenčadi do 12 mjeseci nakon rođenja. Nakon izlaganja infliksimabu *in utero*, dojenčad može biti pod povećanim rizikom od razvoja infekcije, uključujući ozbiljnu diseminiranu infekciju koja može dovesti do smrtnog ishoda. Ne preporučuje se primjena živih cjepiva (npr. BCG cjepiva) prvih 12 mjeseci nakon rođenja u dojenčadi izloženoj infliksimabu *in utero* (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). Ako su serumske razine infliksimaba u dojenčeta nemjerljive ili je primjena infliksimaba bila ograničena na prvo tromjesečje trudnoće, možda bi se mogla razmotriti ranija primjena živog cjepiva u slučaju da postoji jasna klinička korist za pojedino dojenče. Također su prijavljeni i slučajevi agranulocitoze (vidjeti dio 4.8).

Dojenje

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

Plodnost

Nema dovoljno pretkliničkih podataka da bi se donio zaključak o utjecaju infliksimaba na plodnost i opću reproduktivnu funkciju (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Flixabi malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, npr. može izazvati omaglicu ili vrtoglavicu (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima bile su infekcije gornjih dišnih puteva, koje su nastupile u 25,3% bolesnika liječenih infliksimabom u odnosu na 16,5% bolesnika u kontrolnoj skupini. Najozbiljnije nuspojave povezane s primjenom blokatora TNF-a, koje su prijavljene za infliksimab, uključuju reaktivaciju hepatitisa B (HBV), kongestivno zatajenje srca, teške infekcije (uključujući sepsu, oportunističke infekcije i tuberkulozu), serumsku bolest (reakcija kasne preosjetljivosti), hematološke reakcije, sistemski eritematozni lupus/sindrom sličan lupusu, demijelinizacijske poremećaje, poremećaje jetre i žuči, limfom, hepatosplenički limfom T-stanica, leukemiju, karcinom Merkelovih stanica, melanom, zloćudne bolesti u pedijatrijskih bolesnika, sarkoidozu/ reakciju nalik na sarkoidozu, intestinalne ili perianalne apscese (kod Crohnove bolesti) i ozbiljne reakcije povezane s infuzijom (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

U tablici 1 navedene su nuspojave koje se temelje na iskustvu iz kliničkih ispitivanja kao i nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet, od kojih su neke imale smrtni ishod. Unutar klasifikacije organskih sustava, nuspojave su navedene prema sljedećim kategorijama učestalosti pojavljivanja: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1 000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1 000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar iste kategorije učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1
Nuspojave u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet

Infekcije i infestacije	
Vrlo često:	virusne infekcije (npr. gripa, infekcija virusom herpesa)
Često:	bakterijske infekcije (npr. sepsa, celulitis, apsces)
Manje često:	tuberkuloza, gljivične infekcije (npr. kandidijaza, onihomikoza)
Rijetko:	meningitis, oportunističke infekcije (kao što su invazivne gljivične infekcije [pneumocistoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcidioidomikoza, kriptokokoza, blastomikoza], bakterijske infekcije [atipična mikobakterijska infekcija, listerioza, salmoneloza] i virusne

	infekcije [citomegalovirus]), parazitske infekcije, reaktivacija hepatitisa B
Nepoznato:	probojna infekcija uzrokovana cjepivom (nakon izlaganja infliksimabu *in utero*)*
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
Rijetko:	limfom, ne-Hodgkinov limfom, Hodgkinova bolest, leukemija, melanom, rak cerviksa
Nepoznato:	hepatosplenički limfom T-stanica (prvenstveno u adolescenata i mlađih odraslih muškaraca s Crohnovom bolešću ili ulceroznim kolitisom), karcinom Merkelovih stanica, Kaposijev sarkom
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Često:	neutropenija, leukopenija, anemija, limfadenopatija
Manje često:	trombocitopenija, limfopenija, limfocitoza
Rijetko:	agranulocitoza (uključujući dojenčad izloženu infliksimabu *in utero*), trombotička trombocitopenična purpura, pancitopenija, hemolitička anemija, idiopatska trombocitopenična purpura
Poremećaji imunološkog sustava	
Često:	alergijske reakcije dišnog sustava
Manje često:	anafilaktička reakcija, sindrom sličan lupusu, serumska bolest ili reakcije nalik serumskoj bolesti
Rijetko:	anafilaktički šok, vaskulitis, reakcija nalik na sarkoidozu
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Manje često:	dislipidemija
Psihijatrijski poremećaji	
Često:	depresija, nesanica
Manje često:	amnezija, agitacija, konfuzija, somnolencija, nervoza
Rijetko:	apatija
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često:	glavobolja
Često:	vrtoglavica, omaglica, hipoestezija, parestezija
Manje često:	napadaji, neuropatija
Rijetko:	transverzalni mijelitis, demijelinizacijski poremećaji središnjeg živčanog sustava (bolest nalik multiploj sklerozi i optički neuritis), demijelinizacijski poremećaji perifernog živčanog sustava (kao što su Guillain-Barréov sindrom, kronična upalna demijelinizacijska polineuropatija i multifokalna motorička neuropatija)
Nepoznato:	cerebrovaskularni incidenti vremenski usko povezani s infuzijom
Poremećaji oka	
Često:	konjunktivitis
Manje često:	keratitis, periorbitalni edem, hordeolum
Rijetko:	endoftalmitis
Nepoznato:	prolazan gubitak vida koji se javlja tijekom ili do 2 sata nakon infuzije
Srčani poremećaji	
Često:	tahikardija, palpitacije
Manje često:	zatajenje srca (novonastalo ili pogoršanje postojećeg), aritmija, sinkopa, bradikardija
Rijetko:	cijanoza, perikardijalni izljev
Nepoznato:	ishemija miokarda/infarkt miokarda
Krvožilni poremećaji	
Često:	hipotenzija, hipertenzija, ekhimoza, navala vrućine, navale

	crvenila
Manje često:	periferna ishemija, tromboflebitis, hematom
Rijetko:	zatajenje cirkulacije, petehije, vazospazam
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Vrlo često:	infekcija gornjih dišnih puteva, sinusitis
Često:	infekcija donjih dišnih puteva (npr. bronhitis, pneumonija), dispneja, epistaksa
Manje često:	edem pluća, bronhospazam, pleuritis, pleuralni izljev
Rijetko:	intersticijska bolest pluća (uključujući brzu progresivnu bolest, fibrozu pluća i pneumonitis)
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često:	bol u abdomenu, mučnina
Često:	gastrointestinalno krvarenje, proljev, dispepsija, gastroezofagealni refluks, konstipacija
Manje često:	perforacija crijeva, stenoza crijeva, divertikulitis, pankreatitis, heilitis
Poremećaji jetre i žuči	
Često:	poremećaj funkcije jetre, povišene transaminaze
Manje često:	hepatitis, hepatocelularna oštećenja, kolecistitis
Rijetko:	autoimuni hepatitis, žutica
Nepoznato:	zatajenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Često:	novonastala psorijaza ili pogoršanje postojeće uključujući pustularnu psorijazu (primarno palmarnu i plantarnu), urtikarija, osip, svrbež, hiperhidroza, suha koža, gljivični dermatitis, ekcem, alopecija
Manje često:	bulozne erupcije, seboreja, rozacea, papilomi, hiperkeratoza, poremećaj pigmentacije
Rijetko:	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, furunkuloza, linearna IgA bulozna dermatoza (LABD), akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), lihenoidne reakcije
Nepoznato:	pogoršanje simptoma dermatomiozitisa
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Često:	artralgija, mialgija, bol u leđima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Često:	infekcija mokraćnih puteva
Manje često:	pijelonefritis
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Manje često:	vaginitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često:	reakcije povezane s infuzijom, bol
Često:	bol u prsištu, umor, vrućica, reakcije na mjestu injekcije, zimica, edem
Manje često:	otežano zacjeljivanje
Rijetko:	granulomatozna lezija
Pretrage	
Manje često:	pozitivan nalaz na autoprotutijela, porast tjelesne težine[1].
Rijetko:	odstupanje od normalne vrijednosti faktora komplementa
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	
Nepoznato:	postproceduralna komplikacija (uključujući infektivne i neinfektivne komplikacije)

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

[1] U 12. mjesecu kontroliranog razdoblja kliničkih ispitivanja u odraslih u svim indikacijama, medijan porasta tjelesne težine iznosio je 3,50 kg za ispitanike liječene infliksimabom u odnosu na 3,00 kg za ispitanike koji su

primali placebo. Medijan porasta tjelesne težine kod liječenja upalnih bolesti crijeva iznosio je 4,14 kg za ispitanike liječene infliksimabom u odnosu na 3,00 kg za ispitanike koji su primali placebo, dok je kod reumatoloških indikacija medijan porasta tjelesne težine iznosio 3,40 kg za ispitanike liječene infliksimabom u odnosu na 3,00 kg za ispitanike koji su primali placebo.

Opis odabranih nuspojava

Reakcije povezane s infuzijom
Reakcija povezana s infuzijom u kliničkim je ispitivanjima definirana kao svaki štetan događaj koji nastupi tijekom davanja infuzije ili u roku od jednog sata nakon infuzije. U kliničkim ispitivanjima faze III reakciju povezanu s infuzijom razvilo je 18% bolesnika liječenih infliksimabom u odnosu na 5% bolesnika koji su dobivali placebo. Sveukupno je reakciju povezanu s infuzijom imao veći udio bolesnika koji su primali infliksimab kao monoterapiju u odnosu na bolesnike koji su primali infliksimab istodobno s imunomodulatorima. U oko 3% bolesnika liječenje je prekinuto zbog reakcija povezanih s infuzijom i svi su se bolesnici oporavili s ili bez medicinskog liječenja. Među bolesnicima koji su primali infliksimab i imali reakciju povezanu s infuzijom u uvodnom razdoblju liječenja do 6. tjedna, njih je 27% imalo reakciju povezanu s infuzijom i tijekom terapije održavanja od 7. do 54. tjedna. Među bolesnicima koji nisu imali reakciju povezanu s infuzijom u uvodnom razdoblju liječenja, 9% ih je imalo reakciju povezanu s infuzijom tijekom terapije održavanja.

U kliničkom ispitivanju bolesnika s reumatoidnim artritisom (ASPIRE) prve 3 infuzije morale su se davati tijekom 2 sata. U bolesnika koji nisu imali ozbiljne reakcije povezane s infuzijom trajanje sljedećih infuzija moglo se smanjiti na najmanje 40 minuta. U ovom je ispitivanju 66% bolesnika (686 od 1040) primilo barem jednu infuziju u skraćenom trajanju od 90 minuta ili manje, a 44% bolesnika (454 od 1040) barem jednu infuziju u skraćenom trajanju od 60 minuta ili manje. Među bolesnicima liječenima infliksimabom koji su primili barem jednu infuziju u skraćenom trajanju, reakcije povezane s infuzijom javile su se u njih 15%, dok su se ozbiljne reakcije povezane s infuzijom javile u 0,4% bolesnika.

U kliničkom ispitivanju bolesnika s Crohnovom bolešću (SONIC), reakcije povezane s infuzijom javile su se u 16,6% (27/163) bolesnika koji su primali monoterapiju infliksimabom, 5% (9/179) bolesnika koji su primali infliksimab u kombinaciji s AZA i 5,6% (9/161) bolesnika koji su primali AZA kao monoterapiju. Nastupila je jedna ozbiljna reakcija povezana s infuzijom (< 1%) u bolesnika koji je primao monoterapiju infliksimabom.

Nakon stavljanja lijeka u promet bilo je slučajeva reakcija nalik anafilaksiji, uključujući edem grkljana/ždrijela i teški bronhospazam te napadaje, koje su se povezivale s primjenom infliksimaba (vidjeti dio 4.4).
Prijavljeni su slučajevi prolaznog gubitka vida koji su se javljali tijekom ili do 2 sata nakon primanja infuzije infliksimaba. Prijavljeni su događaji (neki sa smrtnim ishodom) ishemije/infarkta miokarda i aritmije, od kojih su neki bili vremenski usko povezani s infuzijom infliksimaba; prijavljeni su i cerebrovaskularni incidenti vremenski usko povezani s infuzijom infliksimaba.

Reakcije povezane s infuzijom nakon ponovne primjene infliksimaba
Provedeno je kliničko ispitivanje bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom kako bi se ocijenile djelotvornost i sigurnost dugotrajne terapije održavanja u odnosu na ponovno davanje uvodnog režima liječenja infliksimabom (najviše četiri infuzije u 0., 2., 6. i 14. tjednu) nakon ponovnog izbijanja bolesti. Bolesnici nisu istodobno primali terapiju imunosupresivima. U skupini u kojoj je ponovljena uvodna shema liječenja ozbiljnu reakciju povezanu s infuzijom razvilo je 4% (8/219) bolesnika u odnosu na < 1% bolesnika (1/222) koji su primali terapiju održavanja. Većina ozbiljnih reakcija povezanih s infuzijom pojavila se tijekom druge infuzije u 2. tjednu. Interval između zadnje doze održavanja i prve doze ponovljenog uvodnog režima liječenja kretao se od 35 do 231 dana. Simptomi su uključivali, ali nisu bili ograničeni na dispneju, urtikariju, edem lica i hipotenziju. U svim je slučajevima liječenje infliksimabom bilo prekinuto i/ili uvedeno drugo liječenje, uz potpuno povlačenje znakova i simptoma.

Reakcije kasne preosjetljivosti
U kliničkim su ispitivanjima reakcije kasne preosjetljivosti bile manje česte i javljale su se nakon što se infliksimab nije primjenjivao u razdoblju kraćem od godinu dana. U ispitivanjima psorijaze reakcije

kasne preosjetljivosti događale su se u ranoj fazi liječenja. Znakovi i simptomi obuhvaćali su mialgiju i/ili artralgiju s vrućicom i/ili osipom, dok su neki bolesnici razvili pruritus, edem lica, šaka ili usana, disfagiju, urtikariju, grlobolju i glavobolju.

Nema dovoljno podataka o incidenciji reakcija kasne preosjetljivosti nakon prekida davanja infliksimaba u trajanju duljem od jedne godine, ali ograničeni podaci iz kliničkih ispitivanja ukazuju na povećanje rizika od kasne preosjetljivosti što je dulje razdoblje u kojemu se infliksimab ne primjenjuje (vidjeti dio 4.4).
U jednogodišnjem kliničkom ispitivanju u kojemu se ispitivalo ponovljeno davanje infuzije bolesnicima s Crohnovom bolešću (ispitivanje ACCENT I), incidencija reakcija nalik serumskoj bolesti iznosila je 2,4%.

Imunogenost
U bolesnika koji su razvili protutijela na infliksimab vjerojatnost pojave reakcija povezanih s infuzijom bila je veća (približno 2 do 3 puta). Čini se da istodobna primjena imunosupresiva smanjuje učestalost reakcija povezanih s infuzijom.
U kliničkim ispitivanjima primjene jednokratnih i višekratnih doza infliksimaba u rasponu od 1 do 20 mg/kg, protutijela na infliksimab otkrivena su u 14% bolesnika koji su primali neku imunosupresivnu terapiju te u 24% bolesnika koji nisu primali imunosupresivnu terapiju. Protutijela na infliksimab razvila su se u 8% bolesnika s reumatoidnim artritisom koji su liječeni po preporučenom režimu ponavljane primjene s metotreksatom. U bolesnika s psorijatičnim artritisom koji su primali dozu od 5 mg/kg s ili bez metotreksata, protutijela su se pojavila u ukupno 15% bolesnika (protutijela su se pojavila u 4% bolesnika koji su primali metotreksat i u 26% bolesnika koji nisu početno primali metotreksat). Među bolesnicima s Crohnovom bolešću koji su primali terapiju održavanja ukupno je 3,3% bolesnika koji su primali imunosupresive i 13,3% bolesnika koji nisu primali imunosupresive razvilo protutijela na infliksimab. Incidencija razvoja protutijela bila je 2 do 3 puta veća u bolesnika koji su povremeno liječeni. Zbog ograničenja metode negativni rezultati testa ne isključuju prisutnost protutijela na infliksimab. U nekih bolesnika koji su razvili visoki titar protutijela na infliksimab bilo je dokaza smanjene djelotvornosti lijeka. Približno 28% bolesnika s psorijazom liječenih infliksimabom kao terapijom održavanja bez istodobnog liječenja imunomodulatorima razvilo je protutijela na infliksimab (vidjeti dio 4.4: „Reakcije povezane s infuzijom i preosjetljivost“).

Infekcije
U bolesnika koji su primali infliksimab opažene su tuberkuloza, bakterijske infekcije uključujući sepsu i pneumoniju, invazivne gljivične, virusne i druge oportunističke infekcije. Neke od tih infekcija imale su smrtni ishod. Najčešće prijavljene oportunističke infekcije sa stopom smrtnosti > 5% uključuju pneumocistozu, kandidijazu, listeriozu i aspergilozu (vidjeti dio 4.4).

U kliničkim su se ispitivanjima infekcije pojavile u 36% bolesnika liječenih infliksimabom, u odnosu na 25% bolesnika koji su dobivali placebo.

U kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa, incidencija teških infekcija, uključujući pneumoniju, bila je veća u skupini bolesnika liječenih infliksimabom i metotreksatom nego u skupini koja je primala samo metotreksat, osobito pri dozama od 6 mg/kg ili višim (vidjeti dio 4.4).

Nakon stavljanja lijeka u promet infekcije su bile najčešća spontano prijavljena ozbiljna nuspojava. Neki su slučajevi imali smrtni ishod. Gotovo 50% prijavljenih smrtnih slučajeva bilo je povezano s infekcijom. Prijavljeni su slučajevi tuberkuloze, ponekad sa smrtnim ishodom, uključujući milijarnu tuberkulozu i ekstrapulmonalnu tuberkulozu (vidjeti dio 4.4).

Zloćudne bolesti i limfoproliferativni poremećaji
U kliničkim ispitivanjima s infliksimabom u kojima je liječeno 5780 bolesnika, što predstavlja ukupno 5494 bolesnik-godina, otkriveno je 5 slučajeva limfoma i 26 slučajeva zloćudnih bolesti koje nisu bili limfomi, u odnosu na niti jedan slučaj limfoma i jedan slučaj zloćudne bolesti koja nije bila limfom u 1600 bolesnika koji su primali placebo, što predstavlja ukupno 941 bolesnik-godinu.

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

Slučajevi zloćudnih bolesti, uključujući limfom, prijavljeni su i nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

U eksplorativnom kliničkom ispitivanju u bolesnika sa srednje teškim do teškim KOPB-om koji su bili aktivni ili bivši pušači, 157 odraslih bolesnika liječilo se sličnim dozama infliksimaba kakve su se primjenjivale u bolesnika s reumatoidnim artritisom i onih s Crohnovom bolešću. Devet bolesnika razvilo je zloćudnu bolest, uključujući limfom u jednom slučaju. Medijan trajanja praćenja iznosio je 0,8 godina (incidencija 5,7% [95% CI 2,65% - 10,6%]). U kontrolnoj skupini od 77 bolesnika prijavljen je jedan slučaj zloćudne bolesti (medijan trajanja praćenja bio je 0,8 godina; incidencija 1,3% [95% CI 0,03% - 7,0%]). Većina zloćudnih promjena razvila se na plućima, glavi i vratu.

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

Nadalje, nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi hepatospleničkog limfoma T-stanica u bolesnika liječenih infliksimabom, s time da se većina slučajeva javila u bolesnika s Crohnovom bolešću i ulceroznim kolitisom i to većinom u adolescenata i mlađih odraslih muškaraca (vidjeti dio 4.4).

Zatajenje srca
U kliničkom ispitivanju faze II s ciljem procjene učinka infliksimaba na kongestivno zatajenje srca uočena je veća incidencija mortaliteta uslijed pogoršanja srčane funkcije u bolesnika liječenih infliksimabom, osobito u onih koji su primali dozu veću od 10 mg/kg (tj. dvostruko veću od maksimalne odobrene doze). U tom je ispitivanju 150 bolesnika s kroničnim zatajenjem srca NYHA stupnja III-IV (ejekcijska frakcija lijeve klijetke ≤ 35%) liječeno s 3 infuzije infliksimaba u dozi od 5 mg/kg odnosno 10 mg/kg ili je primalo placebo tijekom 6 tjedana. Nakon 38 tjedana umrlo je 9 od 101 bolesnika liječenog infliksimabom (dva koja su primala dozu od 5 mg/kg i sedmero koji su primali dozu od 10 mg/kg), dok je među 49 bolesnika koji su primali placebo zabilježen samo jedan smrtni slučaj.
Nakon stavljanja lijeka u promet bilo je prijava pogoršanja zatajenja srca u bolesnika s ili bez utvrđenih precipitirajućih čimbenika koji su primali infliksimab. Također su nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni slučajevi novonastalog zatajenja srca, uključujući zatajenje srca u bolesnika u kojih prethodno nije bila utvrđena kardiovaskularna bolest. Neki od tih bolesnika bili su mlađi od 50 godina.

Hepatobilijarni događaji
U kliničkim ispitivanjima opažen je blagi do umjereni porast vrijednosti ALT-a i AST-a u bolesnika koji su primali infliksimab, ali nije došlo do razvoja teškog oštećenja jetre. Opažen je povišen ALT ≥ 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) (vidjeti tablicu 2). Povišene aminotransferaze (češće ALT nego AST) primijećene su u većem postotku u bolesnika koji su primali infliksimab nego u kontrolnim skupinama, kako pri primjeni infliksimaba u monoterapiji, tako i pri primjeni u kombinaciji s drugim imunosupresivima. Poremećaji vrijednosti aminotransferaza većinom su bili prolaznog karaktera, iako je u manjeg broja bolesnika povišenje koncentracije tih enzima trajalo dulje. Bolesnici s povišenim ALT-om i AST-om u pravilu nisu imali simptoma, a odstupanja bi se smanjila ili vratila na normalne vrijednosti bilo s nastavkom ili prekidom davanja infliksimaba ili modifikacijom istodobno primijenjenih lijekova. Nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika koji su primali infliksimab prijavljeni su slučajevi žutice i hepatitisa, koji je u nekim slučajevima imao obilježja autoimunog hepatitisa (vidjeti dio 4.4).

Tablica 2
Udio bolesnika s povišenom aktivnošću ALT-a u kliničkim ispitivanjima

Indikacija	Broj bolesnika[3]		Medijan praćenja (tjedni)[4]		≥ 3 x GGN		≥ 5 x GGN	
	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab
Reumatoidni artritis[1]	375	1087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Crohnova bolest[2]	324	1034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika	N/P	139	N/P	53,0	N/P	4,4%	N/P	1,5%
Ulcerozni kolitis	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Ulcerozni kolitis u pedijatrijskih bolesnika	N/P	60	N/P	49,4	N/P	6,7%	N/P	1,7%
Ankilozantni spondilitis	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Psorijatični artritis	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Plak psorijaza	281	1175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

[1] Bolesnici u placebo skupini primali su metotreksat, dok su bolesnici u infliksimab skupini primali i infliksimab i metotreksat.
[2] Bolesnici u placebo skupini u dva klinička ispitivanja faze III u Crohnovoj bolesti, ACCENT I i ACCENT II, primili su inicijalnu dozu infliksimaba od 5 mg/kg na početku ispitivanja, dok su u fazi održavanja primali placebo. Bolesnici koji su bili randomizirani u skupinu koja je primala placebo tijekom terapije održavanja, a kasnije prebačeni u skupinu koja je primala infliksimab, u svrhu analize ALT-a uključeni su u skupinu koja je primala infliksimab. U kliničkom ispitivanju faze IIIb u Crohnovoj bolesti, pod nazivom SONIC, bolesnici u placebo skupini primali su AZA u dozi od 2,5 mg/kg/dan kao aktivnu kontrolu uz placebo infuzije infliksimaba.
[3] Broj bolesnika uključenih u analizu ALT-a.
[4] Medijan praćenja temelji se na broju liječenih bolesnika.
N/P nije primjenjivo

Antinuklearna protutijela (ANA)/protutijela na dvolančanu DNA (dsDNA)
Otprilike polovica bolesnika liječenih infliksimabom u kliničkim ispitivanjima koji su na početku ispitivanja bili negativni na ANA postali su pozitivni na ANA tijekom ispitivanja, u odnosu na približno jednu petinu bolesnika koji su primali placebo. Protutijela na dvolančanu DNA po prvi puta su otkrivena u oko 17% bolesnika liječenih infliksimabom, u odnosu na 0% bolesnika koji su primali placebo. Na zadnjem je pregledu 57% bolesnika liječenih infliksimabom imalo pozitivan nalaz protutijela na dvolančanu DNA. Ipak, učestalost prijavljivanja lupusa i sindroma nalik lupusu i dalje je manje česta (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Bolesnici s juvenilnim reumatoidnim artritisom
Kliničko ispitivanje infliksimaba provedeno je u 120 bolesnika (dobni raspon: 4-17 godina) s aktivnim juvenilnim reumatoidnim artritisom usprkos liječenju metotreksatom. Bolesnici su kao uvodnu terapiju primili 3 doze infliksimaba u dozi od 3 mg/kg (u 0., 2. i 6. tjednu) ili 6 mg/kg (u 14., 16. i 20. tjednu), a nakon toga se provodila terapija održavanja svakih 8 tjedana, u kombinaciji s metotreksatom.

Reakcije povezane s infuzijom
Reakcije povezane s infuzijom javile su se u 35% bolesnika s juvenilnim reumatoidnim artritisom koji su primali dozu od 3 mg/kg i u 17,5% bolesnika koji su primali dozu od 6 mg/kg. U skupini koja je primala dozu infliksimaba od 3 mg/kg, 4 od 60 bolesnika imala su ozbiljnu reakciju povezanu s infuzijom dok su 3 bolesnika prijavila moguću anafilaktičku reakciju (od kojih su 2 bile među ozbiljnim reakcijama povezanim s infuzijom). U skupini koja je primala dozu od 6 mg/kg, 2 od 57 bolesnika

imala su ozbiljnu reakciju povezanu s infuzijom, od kojih se u jednog moglo raditi o anafilaktičkoj reakciji (vidjeti dio 4.4).

Imunogenost
Protutijela na infliksimab razvila su se u 38% bolesnika koji su primali dozu od 3 mg/kg te u 12% bolesnika koji su primali dozu od 6 mg/kg. Titar protutijela bio je zamjetno viši u skupini koja je primala dozu od 3 mg/kg u odnosu na skupinu koja je primala dozu od 6 mg/kg.

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

Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika
Sljedeće nuspojave prijavljene su češće u djece s Crohnovom bolešću uključene u kliničko ispitivanje REACH (vidjeti dio 5.1) nego u odraslih bolesnika s Crohnovom bolešću: anemija (10,7%), krv u stolici (9,7%), leukopenija (8,7%), navale crvenila (8,7%), virusne infekcije (7,8%), neutropenija (6,8%), bakterijske infekcije (5,8%) i alergijske reakcije dišnog sustava (5,8%). Osim toga, prijavljeni su i prijelomi kostiju (6,8%), ali nije utvrđena uzročna povezanost. O ostalim posebnostima raspravlja se u daljnjem tekstu.

Reakcije povezane s infuzijom
U kliničkom ispitivanju REACH ukupno je 17,5% randomiziranih bolesnika imalo jednu ili više reakcija povezanih s infuzijom. Ozbiljnih reakcija povezanih s infuzijom nije bilo, a 2 su ispitanika u kliničkom ispitivanju REACH imala anafilaktičke reakcije koje nisu bile ozbiljne.

Imunogenost
Protutijela na infliksimab otkrivena su u 3 pedijatrijska bolesnika (2,9%).

Infekcije
U kliničkom ispitivanju REACH infekcije su prijavljene u 56,3% randomiziranih ispitanika liječenih infliksimabom. Infekcije su prijavljene češće u ispitanika koji su primali infuzije svakih 8 tjedana (73,6%), nego u onih koji su ih primali svakih 12 tjedana (38,0%), dok su ozbiljne infekcije prijavljene u 3 ispitanika koji su terapiju održavanja primali svakih 8 tjedana i u 4 ispitanika koji su je primali svakih 12 tjedana. Najčešće prijavljene infekcije bile su infekcije gornjih dišnih puteva i faringitis, a najčešće prijavljena ozbiljna infekcija bio je apsces. Prijavljena su i 3 slučaja pneumonije (1 ozbiljan) i 2 slučaja herpesa zoster (niti jedan ozbiljan).

Ulcerozni kolitis u pedijatrijskih bolesnika
Ukupno uzevši, nuspojave prijavljene u ispitivanjima ulceroznog kolitisa u pedijatrijskih bolesnika (C0168T72) i odraslih (ACT 1 i ACT 2) općenito su bile konzistentne. U ispitivanju C0168T72 najčešće nuspojave bile su infekcije gornjih dišnih puteva, faringitis, bol u abdomenu, vrućica i glavobolja. Najčešći štetni događaj bilo je pogoršanje ulceroznog kolitisa, čija je incidencija bila viša u bolesnika koji su terapiju primali svakih 12 tjedana nego u onih koji su je primali svakih 8 tjedana.

Reakcije povezane s infuzijom
Ukupno je 8 od 60 liječenih bolesnika (13,3%) imalo jednu ili više reakcija povezanih s infuzijom. Reakcije su se javile u 4 od 22 bolesnika (18,2%) u skupini koja je terapiju održavanja primala svakih 8 tjedana te u 3 od 23 bolesnika (13,0%) koji su terapiju primali svakih 12 tjedana. Nisu prijavljene ozbiljne reakcije povezane s infuzijom. Sve su reakcije povezane s infuzijom bile blagog ili umjerenog intenziteta.

Imunogenost
Protutijela na infliksimab su do kraja 54. tjedna otkrivena u 4 bolesnika (7,7%).

Infekcije

Infekcije su prijavljene u 31 od 60 liječenih bolesnika (51,7%) u ispitivanju C0168T72, od kojih je u njih 22 (36,7%) bila potrebna peroralna ili parenteralna antibiotska terapija. Udio bolesnika s infekcijama u ispitivanju C0168T72 bio je sličan kao u ispitivanju Crohnove bolesti u pedijatrijskih bolesnika (REACH), ali veći nego udio u ispitivanjima ulceroznog kolitisa u odraslih (ACT 1 i ACT 2). Ukupna incidencija infekcija u ispitivanju C0168T72 bila je 13/22 (59%) u skupini koja je primala terapiju održavanja svakih 8 tjedana, a 14/23 (60,9%) u skupini koja je tu terapiju primala svakih 12 tjedana. Najčešće prijavljene infekcije dišnog sustava bile su infekcije gornjih dišnih puteva (7/60 [12%]) i faringitis (5/60 [8%]). Ozbiljne infekcije prijavljene su u 12% svih liječenih bolesnika (7/60).

U ovom je ispitivanju bilo više bolesnika u dobnoj skupini od 12 do 17 godina (45/60 [75,0%]) nego u dobnoj skupini od 6 do 11 godina (15/60 [25,0%]). Iako je broj bolesnika u svakoj podskupini premalen da bi omogućio donošenje konačnih zaključaka o utjecaju dobi na sigurnost primjene, u mlađoj je dobnoj skupini bio veći udio bolesnika s ozbiljnim štetnim događajima zbog primjene lijeka kao i veći udio onih koji su prekinuli liječenje zbog tih događaja nego u starijoj skupini. Iako je postotak bolesnika koji su dobili infekciju također bio veći u mlađoj dobnoj skupini, udio ozbiljnih infekcija bio je sličan u obje dobne skupine. Ukupni udjeli štetnih događaja i reakcija povezanih s infuzijom bili su slični u dobnoj skupini od 6 do 11 godina i onoj od 12 do 17 godina.

Razdoblje nakon stavljanja lijeka u promet

Ozbiljne nuspojave infliksimaba u pedijatrijskih bolesnika spontano prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet uključivale su zloćudne bolesti među kojima i hepatosplenički limfom T-stanica, prolazne poremećaje vrijednosti jetrenih enzima, sindrome slične lupusu i pozitivan nalaz autoprotutijela (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Dodatne informacije o posebnim populacijama

Starije osobe
U kliničkim ispitivanjima reumatoidnog artritisa, incidencija ozbiljnih infekcija u skupini koja je liječena infliksimabom i metotreksatom bila je veća u bolesnika u dobi od 65 ili više godina (11,3%) nego u onih mlađih od 65 godina (4,6%). U bolesnika koji su liječeni samo metotreksatom, incidencija ozbiljnih infekcija bila je 5,2% u bolesnika u dobi od 65 ili više godina u odnosu na 2,7% u bolesnika mlađih od 65 godina (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja. Primjena jednokratnih doza do 20 mg/kg nije izazvala toksične učinke.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori faktora nekroze tumora alfa (TNF_{α}), ATK oznaka: L04AB02

Flixabi je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

Mehanizam djelovanja

Infliksimab je kimerično ljudsko-mišje monoklonsko protutijelo koje se vezuje velikim afinitetom za topive i transmembranske oblike faktora nekroze tumora alfa (TNF_{α}), ali ne i za limfotoksin α (TNF_{β}).

Farmakodinamički učinci

Infliksimab inhibira funkcionalno djelovanje TNF_{α} u raznim vrstama bioloških pokusa *in vitro.* Infliksimab je spriječio bolest u transgeničnih miševa koji razvijaju poliartritis kao posljedicu konstitutivne ekspresije humanog TNF_{α}, a kada je primijenjen nakon nastupa bolesti, omogućio je cijeljenje erodiranih zglobova. *In vivo*, infliksimab brzo stvara stabilne komplekse s humanim TNF_{α}, što se događa usporedno s gubitkom bioaktivnosti TNF_{α}.

Povišene koncentracije TNF_{α} pronađene su u zglobovima bolesnika s reumatoidnim artritisom i povezane su s pojačanom aktivnošću bolesti. Tijekom liječenja reumatoidnog artritisa infliksimabom smanjili su se infiltrati upalnih stanica u područjima upale u zglobu kao i ekspresija molekula koje posreduju pri staničnoj adheziji, kemoatrakciji i razgradnji tkiva. Nakon liječenja infliksimabom, bolesnici su imali snižene koncentracije interleukina 6 (IL-6) i C-reaktivnog proteina (CRP) u serumu u odnosu na vrijednosti na početku liječenja, dok je u bolesnika s reumatoidnim artritisom i sniženom koncentracijom hemoglobina na početku liječenja došlo do povišenja koncentracije hemoglobina. U odnosu na stanice neliječenih bolesnika nije opaženo značajno smanjenje broja limfocita u perifernoj krvi bolesnika koji su primali infliksimab niti njihovog proliferativnog odgovora na mitogenu stimulaciju *in vitro*. U bolesnika s psorijazom, liječenje infliksimabom dovelo je do smanjenja upale u epidermalnom sloju i normalizacije diferencijacije keratocita u psorijatičnim plakovima. U bolesnika s psorijatičnim artritisom kratkotrajno liječenje infliksimabom smanjilo je broj T-stanica i krvnih žila u sinovijalnoj membrani i koži zahvaćenoj psorijazom.

Histološka analiza uzoraka kolona uzetih biopsijom prije i 4 tjedna nakon primjene infliksimaba pokazala je značajno smanjenje mjerljivog TNF_{α}. Liječenje bolesnika s Crohnovom bolešću infliksimabom također je bilo povezano sa značajnim smanjenjem CRP-a, upalnog biljega čija je koncentracija u serumu tih bolesnika često povećana. Ukupan broj perifernih bijelih krvnih stanica bio je minimalno promijenjen u bolesnika liječenih infliksimabom, iako su promjene u limfocitima, monocitima i neutrofilima odražavale pomak prema normalnim rasponima. Mononuklearne stanice u perifernoj krvi bolesnika liječenih infliksimabom pokazale su neumanjenu proliferativnu sposobnost odgovora na stimulaciju u odnosu na neliječene bolesnike. Nakon liječenja infliksimabom nisu primijećene značajne promjene u proizvodnji citokina od strane stimuliranih mononuklearnih stanica u perifernoj krvi. Analiza mononuklearnih stanica u lamini propriji, dobivenih biopsijom sluznice crijeva, pokazala je da je liječenje infliksimabom dovelo do smanjenja broja stanica koje mogu izraziti TNF_{α} i interferon γ. Dodatna histološka istraživanja pružila su dokaze da liječenje infliksimabom smanjuje infiltraciju upalnih stanica u zahvaćena područja crijeva te prisutnost upalnih biljega na tim mjestima. Endoskopska istraživanja sluznice crijeva pokazala su znakove zacjeljenja sluznice u bolesnika liječenih infliksimabom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Reumatoidni artritis u odraslih bolesnika
Djelotvornost infliksimaba ispitivana je u dva multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, pivotalna klinička ispitivanja: ATTRACT i ASPIRE. U oba je ispitivanja bila dopuštena istodobna primjena ustaljenih doza folatne kiseline, peroralnih kortikosteroida (≤ 10 mg na dan) i/ili nesteroidnih protuupalnih lijekova.

Primarne mjere ishoda bile su smanjenje znakova i simptoma prema kriterijima Američkog reumatološkog društva (engl. *American College of Rheumatology*, ACR) (ACR20 za ATTRACT, granična vrijednost ACR-N za ASPIRE), sprječavanje strukturnog oštećenja zglobova te poboljšanje funkcionalne sposobnosti. Smanjenje znakova i simptoma bilo je definirano kao najmanje 20%-tno poboljšanje (ACR20) s obzirom na broj osjetljivih i otečenih zglobova te poboljšanje u 3 od sljedećih

5 kriterija: (1) općoj ocjeni ispitivača, (2) općoj ocjeni bolesnika, (3) mjerilu funkcije/ograničenja, (4) vizualnoj analognoj skali boli i (5) brzini sedimentacije eritrocita ili C-reaktivnog proteina. Za ACR-N su korišteni isti kriteriji kao i za ACR20, a rezultat je dobiven izračunavanjem najmanjeg postotka poboljšanja broja otečenih zglobova, broja osjetljivih zglobova i medijana vrijednosti preostalih pet komponenti ACR odgovora. Oštećenje strukture zgloba (erozije i sužavanje zglobnog prostora) kako na šakama tako i na stopalima mjerilo se u odnosu na početne vrijednosti prema van der Heijdeovoj modifikaciji Sharpove bodovne skale (0 - 440). Za mjerenje prosječne promjene fizičke funkcije bolesnika tijekom vremena u odnosu na funkciju na početku ispitivanja rabio se Upitnik za procjenu zdravlja (engl. *Health Assessment Questionnaire*, HAQ; skala 0 - 3).

U placebom kontroliranom ispitivanju ATTRACT procjenjivan je odgovor na liječenje nakon 30., 54. i 102. tjedna u 428 bolesnika koji su imali aktivni reumatoidni artritis usprkos liječenju metotreksatom. Približno 50% bolesnika pripadalo je funkcionalnoj klasi III. Bolesnici su primili ili placebo ili infliksimab u dozi od 3 mg/kg odnosno 10 mg/kg u 0., 2. i 6. tjednu ispitivanja, a zatim svakih 4 ili 8 tjedana. Svi su bolesnici uzimali ustaljenu dozu metotreksata (medijan 15 mg na tjedan) tijekom 6 mjeseci prije uključenja u ispitivanje i trebali su nastaviti s uzimanjem istih doza tijekom čitavog ispitivanja.
Rezultati nakon 54 tjedna (ACR20, HAQ i ukupan rezultat prema van der Heijdeovoj modifikaciji Sharpove bodovne skale) prikazani su u tablici 3. Opažen je veći stupanj kliničkog odgovora (ACR50 i ACR70) u svim skupinama bolesnika koji su primali infliksimab nakon 30 i 54 tjedana u odnosu na bolesnike koji su primali samo metotreksat.

Smanjenje brzine napredovanja strukturnog oštećenja zglobova (erozije i sužavanje zglobnog prostora) primijećeno je nakon 54 tjedna u svim skupinama bolesnika koji su primali infliksimab (tablica 3).

Učinci opaženi nakon 54 tjedna održali su se tijekom 102 tjedna. Budući da je veći broj bolesnika prekinuo liječenje, ne može se odrediti značaj razlike u učinku infliksimaba i samog metotreksata.

Tablica 3
Učinci na ACR20, strukturna oštećenja zglobova i funkcionalnu sposobnost u 54. tjednu, ATTRACT

		Infliksimab[b]				
	Kontrolna skupina[a]	3 mg/kg svakih 8 tjedana	3 mg/kg svaka 4 tjedna	10 mg/kg svakih 8 tjedana	10 mg/kg svaka 4 tjedna	Ukupno infliksimab[b]
Bolesnici s odgovorom ACR20/ evaluirani bolesnici (%)	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Ukupan broj bodova[d] (van der Heijdeova modifikacija Sharpove bodovne skale)						
Promjena od početne vrijednosti (prosječna vrijednost ± SD[c])	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Medijan[c] (interkvartilni raspon)	4,0 (0,5; 9,7)	0,5 (-1,5; 3,0)	0,1 (-2,5; 3,0)	0,5 (-1,5; 2,0)	-0,5 (-3,0; 1,5)	0,0 (-1,8; 2,0)
Bolesnici bez pogoršanja/evaluirani bolesnici (%)[c]	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
Promjena HAQ-a od početne vrijednosti[c] (evaluirani bolesnici)	87	86	85	87	81	339
Prosječna vrijednost ± SD[c]	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

[a] Kontrolna skupina = svi su bolesnici imali aktivni reumatoidni artritis usprkos liječenju ustaljenim dozama metotreksata tijekom 6 mjeseci prije uključenja u ispitivanje i trebali su nastaviti s uzimanjem istih doza tijekom čitavog ispitivanja. Dopuštala se istodobna primjena ustaljenih doza peroralnih kortikosteroida (≤ 10 mg/dan) i/ili nesteroidnih protuupalnih lijekova, a davala se i nadomjesna terapija folatima.
[b] Sve doze infliksimaba davale su se u kombinaciji s metotreksatom i folatima, a u nekim slučajevima i s kortikosteroidima i/ili nesteroidnim protuupalnim lijekovima
[c] $p < 0,001$ za svaku skupinu liječenu infliksimabom u usporedbi s kontrolnom skupinom
[d] Veće vrijednosti znače jače oštećenje zgloba

[e] HAQ = upitnik za procjenu zdravlja (engl. *Health Assessment Questionnaire*); veće vrijednosti označavaju manji stupanj onesposobljenosti.

U ispitivanju ASPIRE ocjenjivali su se odgovori na terapiju nakon 54 tjedna u 1004 bolesnika s aktivnim reumatoidnim artritisom (medijan broja otečenih zglobova 19, a osjetljivih zglobova 31) u ranoj fazi (trajanje bolesti ≤ 3 godine, medijan 0,6 godina), koji nisu prethodno liječeni metotreksatom. Svi su bolesnici primili metotreksat (doza optimizirana na 20 mg tjedno do 8. tjedna) te ili placebo ili 3 mg/kg odnosno 6 mg/kg infliksimaba u 0., 2. i 6. tjednu ispitivanja, a zatim svakih 8 tjedana. Rezultati u 54. tjednu prikazani su u tablici 4.

Nakon 54 tjedna liječenja u obje skupine bolesnika koji su primali infliksimab + metotreksat došlo je do statistički značajnog poboljšanja simptoma i znakova bolesti u odnosu na bolesnike koji su primali samo metotreksat, mjereno udjelom bolesnika koji su postigli odgovor ACR20, 50 i 70.

Više od 90% bolesnika uključenih u ASPIRE imalo je barem dvije upotrebljive rendgenske snimke zglobova. Opaženo je smanjenje brzine napredovanja strukturnog oštećenja zglobova u 30. i 54. tjednu u skupinama bolesnika koji su primali infliksimab + metotreksat, u odnosu na bolesnike koji su liječeni samo metotreksatom.

Tablica 4
Učinci na ACRn, strukturna oštećenja zglobova i funkcionalnu sposobnost u 54. tjednu, ASPIRE

		Infliksimab + MTX		
	Placebo + MTX	3 mg/kg	6 mg/kg	Kombinirano
Broj randomiziranih ispitanika	282	359	363	722
Postotak poboljšanja ACR odgovora				
Prosječna vrijednost ± SD[a]	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Promjena od početnog ukupnog broja bodova prema van der Heijdeovoj modifikaciji Sharpove bodovne skale[b]				
Prosječna vrijednost ± SD[a]	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Medijan	0,43	0,00	0,00	0,00
Prosjek poboljšanja HAQ od početne vrijednosti tijekom razdoblja od 30. do 54. tjedna[c]				
Prosječna vrijednost ± SD[d]	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

[a] $p < 0,001$ za svaku skupinu liječenu infliksimabom u odnosu na kontrolnu skupinu.
[b] veće vrijednosti znače jače oštećenje zgloba.
[c] HAQ = upitnik za procjenu zdravlja (engl. *Health Assessment Questionnaire*); veće vrijednosti označavaju manji stupanj onesposobljenosti.
[d] $p = 0,030$ za skupinu koja je primala dozu od 3 mg/kg i $p < 0,001$ za skupinu koja je primala dozu od 6 mg/kg u usporedbi s placebo + MTX.

Titraciju doze u bolesnika s reumatoidnim artritisom podupiru podaci koji dolaze iz ispitivanja ATTRACT, ASPIRE i START. START je bilo randomizirano, multicentrično, dvostruko slijepo ispitivanje sigurnosti primjene u 3 paralelne skupine bolesnika. U skupini u kojoj su bili bolesnici koji nisu odgovorili na liječenje na odgovarajući način (skupina 2, n = 329) bilo je dozvoljeno postupno povećavati dozu sa 3 mg/kg na najviše 9 mg/kg u koracima od 1,5 mg/kg. U većine bolesnika (67%) nije bila potrebna titracija doze. Među bolesnicima u kojih je bila potrebna titracija doze, klinički je odgovor postiglo njih 80%, pri čemu je u većini slučajeva (64%) trebalo samo jednom prilagođavati doze za 1,5 mg/kg.

Crohnova bolest u odraslih bolesnika
Uvodna terapija u umjerenoj do teškoj, aktivnoj Crohnovoj bolesti
Djelotvornost liječenja jednokratnom dozom infliksimaba ispitana je u 108 bolesnika s aktivnom Crohnovom bolešću (indeks aktivnosti Crohnove bolesti, engl. *Crohn's Disease Activity Index,* CDAI, ≥ 220 i ≤ 400) u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju odgovora na dozu. Od tih 108 bolesnika, 27 je liječeno preporučenom dozom infliksimaba od 5 mg/kg. Svi su bolesnici imali neodgovarajući odgovor na prethodno konvencionalno liječenje. Bila je dopuštena istodobna primjena konvencionalne terapije u ustaljenoj dozi, koju je nastavilo primati 92% bolesnika.

Primarnu mjeru ishoda ispitivanja činio je udio bolesnika koji su pokazali klinički odgovor, definiran kao smanjenje CDAI za ≥ 70 bodova u odnosu na početne vrijednosti nakon 4 tjedna, bez povećanja doza lijekova koji se daju u Crohnovoj bolesti ili kirurškog liječenja Crohnove bolesti. Bolesnici koji su odgovorili na liječenje nakon 4 tjedna praćeni su do 12. tjedna. Sekundarne mjere ishoda obuhvaćale su udio bolesnika u kliničkoj remisiji nakon 4 tjedna liječenja (CDAI < 150) te održanost kliničkog odgovora tijekom vremena.

Četvrtog tjedna nakon primjene jednokratne doze ispitivanog lijeka klinički su odgovor postigla 22 od 27 (81%) bolesnika liječenih infliksimabom u dozi od 5 mg/kg naspram 4 od 25 (16%) bolesnika koji su primili placebo ($p < 0,001$). Također, u 4. je tjednu 13 od 27 (48%) bolesnika liječenih infliksimabom postiglo kliničku remisiju bolesti (CDAI < 150), naspram jednog od 25 (4%) bolesnika koji su primili placebo. Odgovor na liječenje zabilježen je u roku od dva tjedna, a najjači je bio u 4. tjednu. Na posljednjem pregledu nakon 12 tjedana, 13 od 27 (48%) bolesnika liječenih infliksimabom i dalje je pokazivalo klinički odgovor na liječenje.

Terapija održavanja u umjerenoj do teškoj aktivnoj Crohnovoj bolesti u odraslih bolesnika
Djelotvornost ponovljenih infuzija infliksimaba ispitivala se u jednogodišnjem kliničkom ispitivanju (ACCENT I).
Ukupno je 573 bolesnika sa umjerenom do teškom aktivnom Crohnovom bolešću (CDAI ≥ 220 i ≤ 400) primilo jednokratnu infuziju infliksimaba u dozi od 5 mg/kg u nultom tjednu. Od 580 uključenih bolesnika 178 (30,7%) je imalo težak oblik bolesti (CDAI rezultat > 300 uz istodobno uzimanje kortikosteroida i/ili imunosupresiva), što je odgovaralo populaciji definiranoj u indikaciji (vidjeti dio 4.1). U drugom tjednu ispitivanja procijenjen je klinički odgovor u svih bolesnika koji su potom randomizirani u jednu od 3 terapijske skupine: skupinu koja je kao terapiju održavanja primala placebo, skupinu koja je primala infuziju u dozi od 5 mg/kg i skupinu koja je primala infuziju u dozi od 10 mg/kg. Bolesnici u sve 3 skupine primili su ponovne infuzije u 2. i 6. tjednu te svakih 8 tjedana nakon toga.

Klinički je odgovor do 2. tjedna nastupio u 335 (58%) od 573 randomizirana bolesnika. Ti su bolesnici klasificirani kao bolesnici s odgovorom u 2. tjednu te su uključeni u primarnu analizu (vidjeti tablicu 5). Od bolesnika koji su klasificirani kao oni koji nisu odgovorili u 2. tjednu, njih 32% (26/81) u skupini koja je primala placebo i 42% (68/163) u skupini koja je primala infliksimab postiglo je klinički odgovor do 6. tjedna. Nakon toga se skupine nisu razlikovale s obzirom na broj bolesnika koji su imali kasni odgovor.

Dvije primarne mjere ishoda bile su udio bolesnika u kliničkoj remisiji (CDAI < 150) u 30. tjednu i vrijeme do gubitka odgovora do 54. tjedna. Nakon 6. tjedna bilo je dopušteno postupno smanjenje doze kortikosteroida.

Tablica 5
Učinci na stope odgovora i remisije, podaci iz ispitivanja ACCENT I (bolesnici s odgovorom u 2. tjednu)

	ACCENT I (bolesnici s odgovorom u 2. tjednu) % bolesnika		
	Terapija održavanja placebom (n = 110)	Terapija održavanja infliksimabom 5 mg/kg (n = 113) (p-vrijednost)	Terapija održavanja infliksimabom 10 mg/kg (n = 112) (p-vrijednost)
Medijan vremena do gubitka odgovora u razdoblju do 54. tjedna	19 tjedana	38 tjedana (0,002)	> 54 tjedna (< 0,001)
30. tjedan			
Klinički odgovor[a]	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Klinička remisija	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Remisija bez steroida	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
54. tjedan			
Klinički odgovor[a]	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Klinička remisija	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Održana remisija bez steroida[b]	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

[a] Smanjenje CDAI ≥ 25% i ≥ 70 bodova.
[b] CDAI < 150 i u 30. i u 54. tjednu, bez uzimanja kortikosteroida tijekom 3 mjeseca prije 54. tjedna u bolesnika koji su primali kortikosteroide na početku ispitivanja.

Počevši od 14. tjedna, bolesnike koji su odgovorili na liječenje, no u kojih se kliničko poboljšanje kasnije izgubilo, bilo je dopušteno prebaciti na dozu infliksimaba koja je bila za 5 mg/kg veća od one koju su primali nakon randomizacije. Osamdeset i devet posto (50/56) bolesnika u kojih se klinički odgovor na terapiju održavanja infliksimabom u dozi od 5 mg/kg izgubio nakon 14. tjedna reagiralo je na liječenje infliksimabom u dozi od 10 mg/kg.

U odnosu na skupinu koja je primala placebo, u skupinama koje su primale infliksimab kao terapiju održavanja opaženo je poboljšanje u mjerilima kvalitete života, smanjenje hospitalizacija zbog bolesti te smanjena primjena kortikosteroida u 30. i 54. tjednu ispitivanja.

Infliksimab s ili bez AZA ispitivao se u randomiziranom, dvostruko slijepom ispitivanju s aktivnom kontrolom (SONIC) u 508 odraslih bolesnika sa srednje teškom do teškom Crohnovom bolešću (CDAI ≥ 220 i ≤ 450) koji prethodno nisu primali biološke lijekove niti imunosupresive i u kojih je medijan trajanja bolesti iznosio 2,3 godine. Na početku je 27,4% bolesnika primalo sistemske kortikosteroide, 14,2% bolesnika primalo je budezonid, a 54,3% bolesnika primalo je spojeve 5-ASA. Bolesnici su bili randomizirani u skupinu koja je primala monoterapiju AZA, skupinu koja je primala monoterapiju infliksimabom ili u skupinu koja je primala kombiniranu terapiju infliksimab + AZA. Infliksimab je primijenjen u dozi od 5 mg/kg u 0., 2. i 6. tjednu, a potom svakih 8 tjedana. AZA se davao u dozi od 2,5 mg/kg na dan.

Primarna mjera ishoda ispitivanja bila je klinička remisija bez primjene kortikosteroida u 26. tjednu, što je značilo da bolesnik u kliničkoj remisiji (CDAI < 150) najmanje 3 tjedna nije uzimao peroralne sistemske kortikosteroide (prednizon ili slično) ni budezonid u dozi od > 6 mg na dan. Rezultati su prikazani u tablici 6. Udio bolesnika kojima je sluznica zacijelila u 26. tjednu bio je značajno veći u skupini koja je primala infliksimab + AZA (43,9%, p < 0,001) i skupini koja je primala monoterapiju infliksimabom (30,1%, p = 0,023) nego u skupini koja je primala monoterapiju AZA (16,5%).

Tablica 6
Postotak bolesnika koji su postigli kliničku remisiju bez kortikosteroida u 26. tjednu, SONIC

	Monoterapija AZA	Monoterapija infliksimabom	Kombinirana terapija infliksimab + AZA
26. tjedan			
Svi randomizirani bolesnici	30,0% (51/170)	44,4% (75/169) (p = 0,006)*	56,8% (96/169) (p < 0,001)*

* p-vrijednosti odnose se na usporedbu svake skupine koja je primala infliksimab sa skupinom koja je primala monoterapiju AZA.

Slični trendovi u postizanju kliničke remisije bez kortikosteroida opaženi su i u 50. tjednu. Osim toga, primijećeno je da je infliksimab poboljšao kvalitetu života mjerenu pomoću upitnika IBDQ.

Uvodna terapija u fistulirajućoj aktivnoj Crohnovoj bolesti
Djelotvornost lijeka ispitivala se i u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju koje je uključilo 94 bolesnika s fistulirajućim oblikom Crohnove bolesti u kojih su fistule bile prisutne najmanje 3 mjeseca. Trideset i jedan od tih bolesnika liječen je infliksimabom u dozi od 5 mg/kg. Približno 93% bolesnika prethodno je primalo antibiotsku ili imunosupresivnu terapiju.

Bila je dopuštena istodobna primjena konvencionalnih lijekova u ustaljenoj dozi te je 83% bolesnika nastavilo primati najmanje jedan od tih lijekova. Bolesnici su primili tri doze placeba ili infliksimaba u 0., 2. i 6. tjednu. Bolesnici su praćeni tijekom sljedećih 26 tjedana. Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika koji su pokazali klinički odgovor, definiran kao ≥ 50%-tno smanjenje početnog broja fistula koje su se cijedile na lagani pritisak u najmanje dva uzastopna dolaska (u razmaku od 4 tjedna), bez povećanja doze lijekova za Crohnovu bolest ili kirurškog liječenja Crohnove bolesti.

Klinički odgovor postiglo je 68% bolesnika (21/31) liječenih infliksimabom u dozi od 5 mg/kg naspram 26% bolesnika (8/31) koji su primali placebo (p = 0,002). U skupinama liječenima infliksimabom medijan vremena do pojave kliničkog odgovora iznosio je 2 tjedna. Medijan trajanja odgovora bio je 12 tjedana. Uz to, zatvaranje svih fistula postignuto je u 55% bolesnika liječenih infliksimabom, u odnosu na 13% bolesnika koji su primali placebo (p = 0,001).

Terapija održavanja u fistulirajućoj, aktivnoj Crohnovoj bolesti
Djelotvornost ponovljenih infuzija infliksimaba u bolesnika s fistulirajućim oblikom Crohnove bolesti ispitivala se u jednogodišnjem kliničkom ispitivanju (ACCENT II). Ukupno je 306 bolesnika primilo 3 doze infliksimaba u dozi od 5 mg/kg u 0., 2. i 6. tjednu. Na početku ispitivanja 87% bolesnika imalo je perianalne fistule, 14% abdominalne fistule, a 9% rektovaginalne fistule. Medijan aktivnosti mjeren na CDAI skali iznosio je 180. U 14. je tjednu ocijenjen klinički odgovor 282 bolesnika koji su randomizirani da do 46. tjedna primaju ili placebo ili dozu od 5 mg/kg infliksimaba svakih 8 tjedana.

Bolesnici s odgovorom u 14. tjednu (195/282) bili su uključeni u analizu primarne mjere ishoda, a to je bilo vrijeme od randomizacije do gubitka odgovora (vidjeti tablicu 7). Nakon 6. tjedna bilo je dopušteno postupno smanjenje doze kortikosteroida.

Tablica 7
Učinci na stopu odgovora, podaci iz ispitivanja ACCENT II (bolesnici s odgovorom u 14. tjednu)

	ACCENT II (bolesnici s odgovorom u 14. tjednu)		
	Terapija održavanja placebom (n = 99)	Terapija održavanja infliksimabom (5 mg/kg) (n = 96)	p-vrijednost
Medijan vremena do gubitka odgovora u razdoblju do 54. tjedna	14 tjedana	> 40 tjedana	< 0,001
54. tjedan			
Odgovor fistula (%)[a]	23,5	46,2	0,001
Potpuni odgovor fistula (%)[b]	19,4	36,3	0,009

[a] Smanjenje početnog broja fistula iz kojih se cijedi sadržaj za ≥ 50% tijekom razdoblja od ≥ 4 tjedna.
[b] Nisu prisutne fistule iz kojih se cijedi sadržaj.

Počevši od 22. tjedna, bolesnike koji su prvobitno odgovorili na liječenje, no u kojih se klinički odgovor kasnije izgubio, bilo je dopušteno prebaciti na aktivno ponovno liječenje svakih 8 tjedana, dozom infliksimaba koja je bila za 5 mg/kg veća od one koju su primali nakon randomizacije. Među bolesnicima koji su prvo primali infliksimab u dozi od 5 mg/kg, a zatim se nakon 22. tjedna prebacili na drugu dozu zbog prestanka učinka terapije na fistule, njih je 57% (12/21) reagiralo na ponovnu primjenu infliksimaba u dozi od 10 mg/kg svakih 8 tjedana.

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

Terapija održavanja infliksimabom svakih 8 tjedana značajno je smanjila broj hospitalizacija i operacija vezanih uz bolest u odnosu na placebo. Osim toga, zabilježeno je smanjenje primjene kortikosteroida te poboljšanje kvalitete života.

Ulcerozni kolitis u odraslih bolesnika
Sigurnost i djelotvornost infliksimaba ispitivane su u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja (ACT 1 i ACT 2) u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim aktivnim ulceroznim kolitisom (Mayo bodovi 6 do 12; endoskopski ≥ 2), koji nisu odgovorili na konvencionalno liječenje na odgovarajući način [peroralne kortikosteroide, aminosalicilate i/ili imunomodulatore (6-MP, AZA)]. Dopuštala se istodobna primjena stabilnih doza peroralnih aminosalicilata, kortikosteroida i/ili imunomodulatora. U oba klinička ispitivanja bolesnici su bili randomizirani u skupine koje su primale placebo, infliksimab u dozi od 5 mg/kg ili infliksimab u dozi od 10 mg/kg i to u 0., 2., 6., 14. i 22. tjednu, a u ispitivanju ACT 1 još i u 30., 38. i 46. tjednu. Nakon 8. tjedna bilo je dopušteno postupno smanjenje doze kortikosteroida.

Tablica 8
Učinci na klinički odgovor, kliničku remisiju i cijeljenje sluznice u 8. i 30. tjednu. Zbirni podaci iz ispitivanja ACT 1 i ACT 2

	Placebo	Infliksimab		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Zbirni podaci
Broj randomiziranih ispitanika	244	242	242	484
Postotak ispitanika s kliničkim odgovorom i održanim kliničkim odgovorom				
Klinički odgovor u 8. tjednu[a]	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Klinički odgovor u 30. tjednu[a]	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Održani odgovor (klinički odgovor i u 8. i u 30. tjednu)[a]	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
Postotak ispitanika u kliničkoj remisiji i održanoj remisiji				
Klinička remisija u 8. tjednu[a]	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Klinička remisija u 30. tjednu[a]	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Održana remisija (u remisiji i u 8. i u 30. tjednu)[a]	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
Postotak ispitanika s cijeljenjem sluznice				
Cijeljenje sluznice u 8. tjednu[a]	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Cijeljenje sluznice u 30. tjednu[a]	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

[a] $p < 0,001$ za svaku skupinu liječenu infliksimabom u usporedbi s placebom.

Djelotvornost infliksimaba do 54. tjedna ispitivala se u ispitivanju ACT 1.
U 54. je tjednu klinički odgovor imalo 44,9% bolesnika u objema skupinama liječenima infliksimabom, u odnosu na 19,8% ispitanika u skupini koja je primala placebo ($p < 0,001$). U skupinama liječenima infliksimabom (zbirni podaci) u 54. je tjednu zabilježen veći udio bolesnika u kliničkoj remisiji u odnosu na skupinu koja je primala placebo (34,6% naspram 16,5%, $p < 0,001$), kao i veći udio bolesnika u kojih je nastupilo cijeljenje sluznice (46,1% liječenih infliksimabom naspram 18,2% bolesnika koji su primali placebo, $p < 0,001$). Udio bolesnika s održanim terapijskim odgovorom i održanom remisijom u 54. tjednu bio je veći u skupinama liječenima infliksimabom (zbirni podaci) nego u skupini koja je primala placebo (37,9% naspram 14,0%, $p < 0,001$; odnosno 20,2% naspram 6,6%, $p < 0,001$).

Udio bolesnika koji su mogli prestati uzimati kortikosteroide i pritom ostati u kliničkoj remisiji bio je veći u zbirnoj skupini bolesnika liječenih infliksimabom u odnosu na skupinu koja je primala placebo, kako u 30. tjednu (22,3% naspram 7,2%, p < 0,001, zbirni podaci iz ispitivanja ACT 1 i ACT 2) tako i u 54. tjednu (21,0% naspram 8,9%, p = 0,022, podaci iz ispitivanja ACT 1).

Zbirni podaci iz ispitivanja ACT 1 i ACT 2 i njihovih nastavaka, analizirani od početka do kraja 54. tjedna, pokazali su da je pri liječenju infliksimabom smanjen broj hospitalizacija kao i kirurških zahvata vezanih uz ulcerozni kolitis. Broj hospitalizacija vezanih uz ulcerozni kolitis bio je značajno manji u skupinama koje su primale dozu infliksimaba od 5 mg/kg odnosno 10 mg/kg u odnosu na skupinu koja je primala placebo (prosječan broj hospitalizacija na 100 bolesnik-godina: 21 odnosno 19 naspram 40 u placebo skupini, p = 0,019, odnosno p = 0,007). Broj kirurških zahvata zbog ulceroznog kolitisa također je bio manji u skupinama koje su primale dozu infliksimaba od 5 mg/kg odnosno 10 mg/kg u odnosu na skupinu koja je primala placebo (prosječan broj kirurških zahvata na 100 bolesnik-godina: 22 odnosno 19 naspram 34; p = 0,145 odnosno p = 0,022).

Podaci o udjelu ispitanika koji su bili podvrgnuti kolektomiji u bilo kojem trenutku unutar 54 tjedna od prve infuzije ispitivanog lijeka prikupljeni su i objedinjeni iz ispitivanja ACT 1 i ACT 2 i njihovih nastavaka. Kolektomiji je podvrgnut manji broj bolesnika koji su primali infliksimab u dozama od 5 mg/kg (28/242 ili 11,6% [N.S.]) i 10 mg/kg (18/242 ili 7,4% [p = 0,011]) nego onih koji su primali placebo (36/244; 14,8%).

Smanjena incidencija kolektomije ispitivana je i u drugom randomiziranom, dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju (C0168Y06) u hospitaliziranih bolesnika (n = 45) s umjerenim do teškim, aktivnim ulceroznim kolitisom koji nisu odgovorili na intravensko liječenje kortikosteroidima i koji su stoga imali veći rizik za kolektomiju. Zabilježeno je značajno manje kolektomija tijekom 3 mjeseca od infuzije ispitivanog lijeka u bolesnika koji su primili jednu dozu infliksimaba od 5 mg/kg u odnosu na bolesnike koji su primili placebo (29,2% naspram 66,7%, p = 0,017).

U ispitivanjima ACT 1 i ACT 2 infliksimab je doveo do poboljšanja kvalitete života, što je potvrđeno statistički značajnim poboljšanjem mjerila specifičnog za bolest (IBDQ) kao i poboljšanjem rezultata generičkog kratkog upitnika SF-36, s 36 pitanja.

Ankilozantni spondilitis u odraslih bolesnika
Djelotvornost i sigurnost infliksimaba ocjenjivale su se u dva multicentrična, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u bolesnika s aktivnim ankilozantnim spondilitisom (rezultat ≥ 4 prema Bathovu indeksu aktivnosti ankilozantnog spondilitisa [engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* - BASDAI] i ≥ 4 na skali od 1 do 10 za bol u kralježnici).

U prvom ispitivanju (P01522), u kojemu je dvostruko slijepa faza trajala 3 mjeseca, 70 bolesnika primilo je ili dozu od 5 mg/kg infliksimaba ili placebo u 0., 2. i 6. tjednu (35 bolesnika u svakoj skupini). Bolesnici koji su primali placebo počeli su u 12. tjednu umjesto placeba primati infliksimab u dozi od 5 mg/kg svakih 6 tjedana tijekom ukupno 54 tjedna. Nakon prve godine ispitivanja, 53 bolesnika nastavilo je sudjelovati u otvorenoj fazi ispitivanja do 102. tjedna.

U drugom kliničkom ispitivanju (ASSERT), 279 bolesnika randomizirano je u skupinu koja je primala placebo (skupina 1, n = 78) ili u skupinu koja je primala infliksimab u dozi od 5 mg/kg (skupina 2, n = 201) u 0., 2. i 6. tjednu, a zatim svakih 6 tjedana do ukupno 24 tjedna. Nakon toga su svi ispitanici nastavili primati infliksimab svakih 6 tjedana do ukupno 96. tjedna. Skupina 1 primala je dozu od 5 mg/kg infliksimaba. U skupini 2, nakon infuzije u 36. tjednu, bolesnici koji su imali BASDAI ≥ 3 na dva uzastopna pregleda primali su dozu od 7,5 mg/kg infliksimaba svakih 6 tjedana do 96. tjedna.

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

I u ispitivanju P01522, poboljšanje znakova i simptoma bolesti opaženo je već u 2. tjednu. U 12. tjednu, klinički odgovor BASDAI 50 imalo je 3 od 35 (9%) bolesnika u skupini koja je primala placebo i 20 od 35 (57%) bolesnika u skupini koja je primala infliksimab u dozi od 5 mg/kg ($p < 0,01$). Pedeset i tri ispitanika nastavila su primati infliksimab u dozi od 5 mg/kg svakih 6 tjedana. U 102. tjednu infliksimab je i dalje primalo 49 ispitanika, od kojih je 30 (61%) imalo klinički odgovor BASDAI 50.

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

Psorijatični artritis u odraslih bolesnika
Djelotvornost i sigurnost primjene infliksimaba ispitivane su u dva multicentrična, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana klinička ispitivanja u bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritisom.

U prvom kliničkom ispitivanju (IMPACT) ispitivane su djelotvornost i sigurnost primjene infliksimaba u 104 bolesnika s aktivnim poliartikularnim psorijatičnim artritisom. Tijekom 16 tjedana dvostruko slijepe faze ispitivanja, bolesnici su primali ili infliksimab u dozi od 5 mg/kg ili placebo u 0., 2., 6. i 14. tjednu (52 bolesnika u svakoj skupini). Od 16. tjedna nadalje bolesnici koji su primali placebo počeli su dobivati infliksimab, tako da su do kraja 46. tjedna svi bolesnici dobivali dozu od 5 mg/kg infliksimaba svakih 8 tjedana. Nakon prve godine ispitivanja, 78 bolesnika nastavilo je sudjelovati u otvorenoj fazi ispitivanja do 98. tjedna.

U drugom ispitivanju (IMPACT 2), djelotvornost i sigurnost primjene infliksimaba ispitivane su u 200 bolesnika s aktivnim psorijatičnim artritisom (≥ 5 otečenih zglobova i ≥ 5 bolnih zglobova). Četrdeset i šest posto bolesnika nastavilo je primati ustaljene doze metotreksata (≤ 25 mg na tjedan). Tijekom 24 tjedna dvostruko slijepe faze ispitivanja, bolesnici su primali ili infliksimab u dozi od 5 mg/kg ili placebo u 0., 2., 6., 14. i 22. tjednu (100 bolesnika u svakoj skupini). U 16. je tjednu 47 bolesnika koji su primali placebo i u odnosu na početno stanje imali < 10% poboljšanja s obzirom na broj otečenih i bolnih zglobova prebačeno na uvodnu terapiju infliksimabom (prijevremeno povlačenje, engl. *early escape*). U 24. tjednu u svih se bolesnika liječenih placebom počeo primjenjivati uvodni režim liječenja infliksimabom. Svi su bolesnici nastavili primati lijek do 46. tjedna.

Najvažniji rezultati za djelotvornost u ispitivanjima IMPACT i IMPACT 2 prikazani su u tablici 9:

Tablica 9
Učinci na ACR i PASI u ispitivanjima IMPACT i IMPACT 2

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (16. tjedan)	Infliksimab (16. tjedan)	Infliksimab (98. tjedan)	Placebo (24. tjedan)	Infliksimab (24. tjedan)	Infliksimab (54. tjedan)
Randomizirani bolesnici	52	52	N/P[a]	100	100	100
ACR odgovor (% bolesnika)						
N	52	52	78	100	100	100
Odgovor ACR 20*	5 (10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
Odgovor ACR 50*	0 (0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41 (41%)	33 (33%)
Odgovor ACR 70*	0 (0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
PASI odgovor (% bolesnika)[b]						
N				87	83	82
Odgovor PASI 75**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

* ITT-analiza, analiza svih bolesnika koje se namjeravalo liječiti; ispitanici za koje su nedostajali podaci bili uključeni kao oni u kojih nije nastupio odgovor.

[a] Podaci za 98. tjedan ispitivanja IMPACT uključuju i bolesnike koji su prebačeni sa liječenja placebom i one koji su primali infliksimab i ušli u fazu otvorenog ispitivanja.

[b] Na temelju broja bolesnika s početnim PASI ≥ 2,5 u ispitivanju IMPACT i bolesnika s početnom zahvaćenošću kože psorijazom ≥ 3% BSA u ispitivanju IMPACT 2.

** Odgovor PASI 75 u ispitivanju IMPACT nije uključen zbog malog N; $p < 0,001$ za infliksimab u usporedbi s placebom u 24. tjednu ispitivanja IMPACT 2.

U ispitivanjima IMPACT i IMPACT 2 klinički su odgovori primijećeni već u 2. tjednu i održali su se do 98. tjedna u ispitivanju IMPACT odnosno do 54. tjedna u ispitivanju IMPACT 2. Djelotvornost je potvrđena s ili bez istodobne primjene metotreksata. U bolesnika liječenih infliksimabom primijećene su smanjene vrijednosti parametara periferne aktivnosti karakterističnih za psorijatični artritis (kao što je broj otečenih zglobova, broj bolnih/osjetljivih zglobova, daktilitis i prisutnost entezopatije).

U ispitivanju IMPACT 2 praćene su radiografske promjene zglobova. Radiološke snimke šaka i stopala načinjene su na početku ispitivanja te u 24. i 54. tjednu. Sudeći prema promjeni u ukupnom rezultatu po van der Heijdeu modificiranoj Sharpovoj bodovnoj skali u odnosu na početno stanje (prosječan rezultat ± SD bio je 0,82 ± 2,62 u skupini koja je primala placebo, dok je u skupini koja je primala infliksimab iznosio -0,70 ± 2,53; $p < 0,001$), liječenje infliksimabom je u odnosu na placebo smanjilo brzinu napredovanja oštećenja perifernih zglobova, što je bila primarna mjera ishoda u 24. tjednu. U skupini koja je primala infliksimab, prosječna promjena ukupnog rezultata po van der Heijdeu modificiranoj Sharpovoj bodovnoj skali ostala je ispod 0 u 54. tjednu.

U bolesnika liječenih infliksimabom bilo je vidljivo značajno poboljšanje u funkcionalnoj sposobnosti koja se procjenjivala HAQ-om. Dokazano je i značajno poboljšanje kvalitete života povezane sa zdravljem, mjereno ukupnim zbrojem rezultata fizičkih i mentalnih parametara u upitniku SF-36 u ispitivanju IMPACT 2.

Psorijaza u odraslih bolesnika
Djelotvornost infliksimaba ispitivana je u dva multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, klinička ispitivanja: SPIRIT i EXPRESS. U oba su ispitivanja bolesnici imali plak psorijazu (zahvaćenost površine tijela [engl. *Body Surface Area,* BSA] ≥ 10% i indeks proširenosti i težine psorijaze [engl. *Psoriasis Area and Severity Indeks,* PASI] ≥ 12). Primarna mjera ishoda u oba ispitivanja bio je postotak bolesnika u kojih se postiglo poboljšanje vrijednosti PASI za ≥ 75% u 10. tjednu u odnosu na početno stanje.

U ispitivanju SPIRIT ocjenjivala se djelotvornost uvodne terapije infliksimabom u 249 bolesnika s plak psorijazom koji su prethodno bili liječeni PUVA ili sistemskom terapijom. Bolesnici su primili infuzije infliksimaba u dozi od 3 mg/kg odnosno 5 mg/kg ili placeba u 0., 2. i 6. tjednu. Bolesnici koji su prema općoj procjeni liječnika (engl. *Physician Global Assessment*, PGA) imali ≥ 3 boda, zadovoljili su kriterije da još jednom prime istu infuziju u 26. tjednu.
U ispitivanju SPIRIT, udio bolesnika koji su postigli PASI 75 u 10. tjednu bio je 71,7% u skupini koja je primala infliksimab u dozi od 3 mg/kg, 87,9% u skupini koja je primala infliksimab u dozi od 5 mg/kg te 5,9% u skupini koja je primala placebo ($p < 0,001$). Do 26. tjedna, dvadeset tjedana nakon posljednje doze uvodne terapije, odgovor PASI 75 imalo je 30% bolesnika koji su primali dozu od 5 mg/kg i 13,8% bolesnika koji su primali dozu od 3 mg/kg. Između 6. i 26. tjedna simptomi psorijaze postupno su se vratili, uz medijan od > 20 tjedana do povratka bolesti. Nije opisan niti jedan slučaj pogoršanja.

U ispitivanju EXPRESS ocjenjivala se djelotvornost uvodne terapije i terapije održavanja infliksimabom u 378 bolesnika s plak psorijazom. Bolesnici su primili infuziju infliksimaba u dozi od 5 mg/kg ili placeba u 0., 2. i 6. tjednu, nakon čega je slijedila terapija održavanja svakih 8 tjedana koja je trajala do 22. tjedna u placebo skupini, odnosno do 46. tjedna u skupini koja je primala infliksimab. U 24. tjednu skupina koja je primala placebo prebačena je na uvodnu terapiju infliksimaba (5 mg/kg), a zatim na terapiju održavanja infliksimabom (5 mg/kg). Psorijaza noktiju procijenjena je pomoću indeksa težine psorijaze noktiju (engl. *Nail Psoriasis Severity Index,* NAPSI). Prethodno je PUVA terapiju, metotreksat, ciklosporin ili acitretin primalo 71,4% bolesnika, s tim da bolest nije u svih bila rezistentna na takvo liječenje. Najvažniji rezultati prikazani su u tablici 10. U ispitanika liječenih infliksimabom, značajan odgovor PASI 50 bio je vidljiv pri prvom posjetu liječniku (2. tjedan), a odgovor PASI 75 pri drugom posjetu (6. tjedan). Djelotvornost u podskupini bolesnika koji su prethodno liječeni sistemskom terapijom bila je slična onoj u čitavom uzorku ispitanika.

Tablica 10
Sažeti prikaz PASI odgovora, PGA odgovora i postotka bolesnika bez psorijatičnih promjena na noktima u 10., 24. i 50 tjednu, EXPRESS

	Placebo → infliksimab 5 mg/kg (u 24. tjednu)	Infliksimab 5 mg/kg
10. tjedan		
N	77	301
Poboljšanje ≥ 90%	1 (1,3%)	172 (57,1%)[a]
Poboljšanje ≥ 75%	2 (2,6%)	242 (80,4%) [a]
Poboljšanje ≥ 50%	6 (7,8%)	274 (91,0%)
PGA čist (0) ili minimalan (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%) [ab]
PGA čist (0), minimalan (1) ili blag (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%) [ab]
24. tjedan		
N	77	276
Poboljšanje ≥ 90%	1 (1,3%)	161 (58,3%)[a]
Poboljšanje ≥ 75%	3 (3,9%)	227 (82,2%)[a]
Poboljšanje ≥ 50%	5 (6,5%)	248 (89,9%)
PGA čist (0) ili minimalan (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%)[a]
PGA čist (0), minimalan (1) ili blag (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%)[a]
50. tjedan		
N	68	281
Poboljšanje ≥ 90%	34 (50,0%)	127 (45,2%)
Poboljšanje ≥ 75%	52 (76,5%)	170 (60,5%)
Poboljšanje ≥ 50%	61 (89,7%)	193 (68,7%)
PGA čist (0) ili minimalan (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA čist (0), minimalan (1) ili blag (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
Svi nokti bez psorijatičnih promjena[c]		
10. tjedan	1/65 (1,5%)	16/235 (6,8%)
24. tjedan	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%)[a]
50. tjedan	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

[a] $p < 0,001$ za svaku skupinu liječenu infliksimabom u odnosu na kontrolnu skupinu.

[b] n = 292

[c] Analiza je temeljena na bolesnicima s psorijazom noktiju na početku ispitivanja (81,8% bolesnika). Prosječni početni NAPSI rezultati iznosili su 4,6 u skupini liječenoj infliksimabom i 4,3 u placebo skupini.

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

Pedijatrijska populacija

Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika (6 do 17 godina)
U kliničkom ispitivanju REACH, 112 bolesnika (raspon dobi: 6-17 godina, medijan 13 godina) s umjerenom do teškom, aktivnom Crohnovom bolešću (srednji pedijatrijski CDAI bio je 40) i neodgovarajućim odgovorom na konvencionalnu terapiju primilo je infliksimab u dozi od 5 mg/kg u 0., 2. i 6. tjednu. Svi su bolesnici morali primati ustaljenu dozu 6-MP, AZA ili MTX (35% ih je na početku ispitivanja primalo i kortikosteroide). Bolesnici koji su po mišljenju ispitivača pokazali klinički odgovor u 10. tjednu ispitivanja randomizirani su u dvije skupine. Jedna skupina je kao terapiju održavanja primala dozu od 5 mg/kg infliksimaba svakih 8 tjedana, a druga svakih 12 tjedana.
Ako se tijekom terapije održavanja odgovor na terapiju izgubio, dopustio se prelazak na veću dozu (10 mg/kg) i/ili kraći interval između dvije doze (8 tjedana). Terapiju su promijenila 32 pedijatrijska bolesnika (9 ispitanika u skupini koja je primala terapiju održavanja svakih 8 tjedana i 23 ispitanika u skupini koja ju je primala svakih 12 tjedana). Nakon toga se klinički odgovor vratio u 24 bolesnika (75,0%).
Udio ispitanika s kliničkim odgovorom u 10. tjednu iznosio je 88,4% (99/112). Udio ispitanika koji su postigli kliničku remisiju u 10. tjednu iznosio je 58,9% (66/112).
U 30. tjednu je udio ispitanika u kliničkoj remisiji bio veći u skupini koja je terapiju održavanja primala svakih 8 tjedana (59,6%, 31/52) nego u skupini koja je terapiju održavanja primala svakih 12 tjedana

(35,3%, 18/51; p = 0,013). U 54. su tjednu navedeni udjeli iznosili 55,8% (29/52) u skupini koja je terapiju održavanja primala svakih 8 tjedana, odnosno 23,5% (12/51) u skupini koja ju je primala svakih 12 tjedana (p < 0,001).
Podaci o fistulama izvedeni su iz pedijatrijskog CDAI rezultata. Među 22 ispitanika u obje skupine (održavanje svakih 8 tjedana i svakih 12 tjedana) koji su imali fistule na početku ispitivanja, fistule su bile potpuno zatvorene u njih 63,6% (14/22) u 10. tjednu, u 59,1% (13/22) u 30. tjednu te u 68,2% (15/22) bolesnika u 54. tjednu.

Uz to, opaženo je statistički i klinički značajno poboljšanje u kvaliteti života i u visini kao i značajno smanjenje primjene kortikosteroida u odnosu na početak liječenja.

Ulcerozni kolitis u pedijatrijskih bolesnika (6 do 17 godina)
Sigurnost primjene i djelotvornost infliksimaba ispitivane su u multicentričnom, randomiziranom otvorenom kliničkom ispitivanju s paralelnim skupinama (C0168T72), provedenom u 60 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina (medijan dobi 14,5 godina) s umjerenim do teškim, aktivnim ulceroznim kolitisom (Mayo rezultat 6 - 12, endoskopski ≥ 2) koji nisu odgovorili na konvencionalnu terapiju na odgovarajući način. Na početku ispitivanja je 53% bolesnika primalo terapiju imunomodulatorima (6-MP, AZA i/ili MTX), a 62% je primalo kortikosteroide. Nakon 0. tjedna bilo je dopušteno prekinuti primjenu imunomodulatora i postupno smanjivati dozu kortikosteroida.

Svi su bolesnici primili uvodni režim liječenja infliksimabom u dozi od 5 mg/kg u 0., 2. i 6. tjednu. Bolesnici koji nisu odgovorili na infliksimab u 8. tjednu (n = 15) nisu dalje primali lijek i praćeni su radi ocjene sigurnosti primjene. U 8. je tjednu 45 bolesnika randomizirano na terapiju održavanja infliksimabom u dozi od 5 mg/kg svakih 8 tjedana ili svakih 12 tjedana.

Udio bolesnika s kliničkim odgovorom u 8. tjednu iznosio je 73,3% (44/60). Klinički odgovor u 8. tjednu bio je sličan u bolesnika koji su na početku ispitivanja istodobno uzimali imunomodulatore i onih koji nisu. U 8. tjednu je 33,3% bolesnika (17/51) bilo u kliničkoj remisiji, sudeći prema rezultatu indeksa aktivnosti ulceroznog kolitisa u pedijatrijskih bolesnika (engl. *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*, PUCAI).

U 54. je tjednu udio bolesnika u kliničkoj remisiji prema PUCAI rezultatu iznosio 38% (8/21) u skupini koja je terapiju održavanja primala svakih 8 tjedana i 18% (4/22) u skupini koja ju je primala svakih 12 tjedana. Među bolesnicima koji su na početku ispitivanja primali kortikosteroide, udio onih koji su u 54. tjednu bili u remisiji, a više nisu uzimali kortikosteroide, bio je 38,5% (5/13) u skupini koja je terapiju održavanja primala svakih 8 tjedana, a 0% (0/13) u skupini koja ju je primala svakih 12 tjedana.

U ovom je ispitivanju bilo više bolesnika u dobnoj skupini od 12 do 17 godina (45/60) nego u dobnoj skupini od 6 do 11 godina (15/60). Iako je broj bolesnika u svakoj podskupini premalen da bi se mogli donijeti konačni zaključci o utjecaju dobi, u mlađoj je dobnoj skupini bilo više bolesnika kojima je povećana doza ili prekinuto liječenje zbog nedovoljne djelotvornosti.

Ostale pedijatrijske indikacije

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka koji sadrži infliksimab u svim podskupinama pedijatrijske populacije u reumatoidnom artritisu, juvenilnom idiopatskom artritisu, psorijatičnom artritisu, ankilozantnom spondilitisu, psorijazi i Crohnovoj bolesti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Jednokratne intravenske infuzije od 1, 3, 5, 10 ili 20 mg/kg infliksimaba proizvele su povećanja proporcionalna dozi maksimalne koncentracije u serumu (C_{max}) i područja ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC). Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže (medijan V_d od 3,0 do 4,1 litre) nije ovisio o veličini primijenjene doze i pokazao je da se infliksimab pretežno distribuira unutar vaskularnog odjeljka. Nije primijećena ovisnost farmakokinetike o vremenu. Putevi eliminacije infliksimaba nisu opisani. U mokraći nije pronađen nepromijenjeni infliksimab. Nisu

opažene veće razlike u klirensu i volumenu distribucije s obzirom na dob i tjelesnu težinu bolesnika s reumatoidnim artritisom. Nije ispitivana farmakokinetika infliksimaba u starijih bolesnika. Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s bolešću jetre ili bubrega.

Pri jednokratnim dozama od 3, 5 odnosno 10 mg/kg, medijan C_{max} iznosio je 77, 118 odnosno 277 mikrograma/ml. Medijan konačnog poluvijeka pri ovim se dozama kretao u rasponu od 8 do 9,5 dana. U većini se slučajeva infliksimab mogao pronaći u serumu još najmanje 8 tjedana nakon jednokratne primjene preporučene doze od 5 mg/kg u bolesnika s Crohnovom bolešću i doze održavanja od 3 mg/kg primijenjene svakih 8 tjedana u bolesnika s reumatoidnim artritisom.

Ponovna primjena infliksimaba (5 mg/kg u 0., 2. i 6. tjednu u fistulirajućem obliku Crohnove bolesti, 3 ili 10 mg/kg svakih 4 ili 8 tjedana u bolesnika s reumatoidnim artritisom) dovela je do blage akumulacije infliksimaba u serumu nakon druge doze. Nije opažena daljnja klinički značajna akumulacija lijeka. U većine bolesnika s fistulirajućim oblikom Crohnove bolesti infliksimab je pronađen u serumu tijekom 12 tjedana (raspon od 4 do 28 tjedana) nakon primjene protokola.

Pedijatrijska populacija

Populacijska farmakokinetička analiza na temelju podataka prikupljenih u bolesnika s ulceroznim kolitisom (N = 60), Crohnovom bolešću (N = 112), juvenilnim reumatoidnim artritisom (N = 117) i Kawasakijevom bolešću (N = 16), u ukupnom rasponu dobi od 2 mjeseca do 17 godina, pokazala je da izloženost infliksimabu nelinearno ovisi o tjelesnoj težini. Nakon primjene infliksimaba u dozi od 5 mg/kg svakih 8 tjedana, predviđena izloženost infliksimabu u stanju dinamičke ravnoteže (područje pod krivuljom koncentracija-vrijeme u stanju dinamičke ravnoteže, AUC_{ss}) u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina bila je približno 20% niža nego predviđena izloženost lijeku u stanju dinamičke ravnoteže u odraslih. Predviđa se za oko 40% niži medijan AUC_{ss} u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 do manje od 6 godina nego u odraslih, iako je broj bolesnika na kojemu se temelji ta procjena malen.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Infliksimab pokazuje križnu reakciju samo s TNF_{α} ljudi i čimpanza, ali ne i drugih vrsta, stoga su konvencionalni neklinički podaci o sigurnosti primjene lijeka ograničeni. U istraživanju razvojne toksičnosti provedenom na miševima pomoću analognog protutijela koje selektivno inhibira funkcionalnu aktivnost mišjeg $TNF\alpha$, nije bilo znakova toksičnosti za majku, embriotoksičnosti ni teratogenosti. U istraživanju utjecaja na plodnost i opću reproduktivnu sposobnost, broj skotnih ženki miševa smanjio se nakon primjene istog analognog protutijela. Nije poznato je li ovaj učinak bio posljedica djelovanja na mužjake i/ili ženke. U šestomjesečnom istraživanju toksičnosti ponovljenih doza na miševima pomoću istog analognog protutijela na mišji TNF_{α}, u nekih su mužjaka miševa uočeni kristalični depoziti na kapsuli leće. Nisu provedeni specifični oftalmološki pregledi u bolesnika kako bi se ispitala značajnost tog nalaza za ljude.
Nisu provedena dugotrajna istraživanja radi procjene kancerogenog potencijala infliksimaba. Istraživanja na miševima s deficijencijom TNF_{α} nisu pokazala povećanu pojavu tumora nakon izloženosti poznatim tumorskim inicijatorima i/ili promotorima.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

saharoza
polisorbat 80 (E 433)
natrijev dihidrogenfosfat hidrat (za podešavanje pH)
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Prije rekonstitucije

4 godine na temperaturi 2 °C – 8 °C.

Flixabi se može čuvati na temperaturama do najviše 25 °C u jednokratnom razdoblju do 6 mjeseci, ali vrijeme čuvanja ne smije biti dulje od originalnog roka valjanosti. Na kutiju se mora napisati novi rok valjanosti. Nakon što je izvađen iz hladnjaka, Flixabi se ne smije vratiti u hladnjak na čuvanje.

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost razrijeđene otopine do 34 dana na temperaturi od 2 °C do 8 °C i tijekom dodatna 24 sata nakon vađenja iz hladnjaka na temperaturi od 25 °C. S mikrobiološkog stajališta, infuzijsku otopinu potrebno je primijeniti odmah; trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako se rekonstituciju/razrjeđivanje provelo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Uvjete čuvanja na temperaturi do 25 °C prije rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena bočica (staklo tip 1) s gumenim čepom i aluminijskim prstenom zaštićenim plastičnim zatvaračem.

Flixabi je dostupan u pakiranjima koja sadrže 1, 2, 3, 4 ili 5 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

1. Izračunajte dozu i potreban broj bočica lijeka Flixabi. Jedna bočica lijeka Flixabi sadrži 100 mg infliksimaba. Izračunajte ukupno potreban volumen rekonstituirane otopine lijeka Flixabi.

2. U aseptičkim uvjetima rekonstituirajte u svakoj bočici otopinu lijeka Flixabi s 10 ml vode za injekcije, koristeći štrcaljku s iglom promjera 21 G (0,8 mm) ili užom. Skinite poklopac s bočice i obrišite vrh vatom natopljenom 70%-tnim alkoholom. Uvedite iglu u bočicu kroz sredinu gumenog čepa i usmjerite mlaz vode za injekcije na staklenu stijenku bočice. Lagano promiješajte otopinu kružnim pokretima kako bi se liofilizirani prašak otopio. Izbjegavajte dugotrajno ili žustro mućkanje. NE TRESITE BOČICU. Nije neobično ako se otopina zapjeni. Ostavite rekonstituiranu otopinu da odstoji 5 minuta. Provjerite je li otopina bezbojna do svijetložuta i opalescentna. Budući da je infliksimab protein, u otopini se može stvoriti nekoliko sitnih prozirnih čestica. Ne koristite otopinu ako se u njoj pojave neprozirne ili kakve druge strane čestice ili ako promijeni boju.

3. Razrijedite ukupan volumen rekonstituirane otopine lijeka Flixabi s 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za infuziju do ukupnog volumena od 250 ml. Ne razrjeđujte

rekonstituiranu otopinu lijeka Flixabi niti s jednom drugom otopinom. Razrjeđivanje se može provesti tako da se iz 250-mililitarske staklene boce ili vrećice za infuziju s 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za infuziju izvuče volumen jednak volumenu rekonstituirane otopine lijeka Flixabi. Polako dodajte cijelu količinu rekonstituirane otopine lijeka Flixabi u 250-mililitarsku infuzijsku bocu ili vrećicu. Lagano promiješajte. Za volumene veće od 250 ml upotrijebite ili jednu veću infuzijsku vrećicu (npr. od 500 ml, 1 000 ml) ili nekoliko infuzijskih vrećica od 250 ml kako biste bili sigurni da koncentracija otopine za infuziju neće biti veća od 4 mg/ml. Ako se otopinu za infuziju nakon rekonstitucije i razrjeđivanja čuva u hladnjaku, prije 4. koraka (infuzija) otopinu treba ostaviti 3 sata na sobnoj temperaturi da se ugrije do 25 °C. Čuvanje dulje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C odnosi se samo na pripremu lijeka Flixabi u infuzijskoj vrećici.

4. Primijenite otopinu za infuziju tijekom razdoblja koje ne smije biti kraće od preporučenog (vidjeti dio 4.2). Primijenite isključivo pribor za infuziju s linijskim (engl. *in-line*), sterilnim, nepirogenim filtrom male sposobnosti vezanja proteina (veličina pora 1,2 mikrometra ili manje). S obzirom na to da otopina za infuziju ne sadržava konzervanse, preporučuje se početi s primjenom što prije, a svakako u roku od 3 sata nakon rekonstitucije otopine i razrjeđivanja. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim kada se rekonstituciju/razrjeđivanje provelo u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima (vidjeti dio 6.3 iznad). Neiskorišteni dio otopine za infuziju ne smije se čuvati za kasniju primjenu.

5. Nisu provedena ispitivanja fizikalno-biokemijske kompatibilnosti istodobne primjene lijeka Flixabi s drugim lijekovima. Flixabi se ne smije davati istodobno u istoj infuziji s drugim lijekovima.

6. Prije primjene lijeka Flixabi, vizualno provjerite sadrži li čestice i je li promijenio boju. Ne koristite otopinu ako se vide neprozirne ili kakve druge strane čestice ili ako promijeni boju.

7. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. svibnja 2016.
Datum posljednje obnove odobrenja: 11. veljače 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke djelatne tvari

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1,
Hillerød, 3400,
DANSKA

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13,
1171 LP, Badhoevedorp
Nizozemska

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;

- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Edukacijski program se sastoji od kartice s podsjetnikom za bolesnika koju će dobiti bolesnik. Kartica će služiti i kao podsjetnik da se upišu datumi provedbe i ishodi specifičnih pretraga i kao pomoć bolesniku da zdravstvene radnike koji ga liječe upozna sa specifičnim informacijama u vezi s trenutnim liječenjem ovim lijekom.

Kartica s podsjetnikom za bolesnika sadržavat će sljedeće ključne poruke:

- podsjetnik bolesnicima da karticu s podsjetnikom za bolesnika pokažu svim zdravstvenim radnicima koji ih liječe, uključujući i u hitnim slučajevima, te obavijest zdravstvenim radnicima da bolesnik prima Flixabi

- napomenu da je potrebno evidentirati zaštićeni naziv i broj serije lijeka

- napomenu da je potrebno evidentirati vrstu, datum i rezultat probira na TBC

- napomenu da liječenje lijekom Flixabi može povećati rizik od ozbiljnih infekcija/sepse, oportunističkih infekcija, tuberkuloze, reaktivacije hepatitisa B i probojne infekcije BCG-om u dojenčadi koja je bila izložena infliksimabu *in utero* ili putem dojenja, te kada je potrebno zatražiti medicinsku pomoć zdravstvenog radnika

- kontaktne podatke liječnika koji je propisao lijek.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Flixabi 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
infliksimab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 100 mg infliksimaba.
Nakon rekonstitucije, jedan ml sadrži 10 mg infliksimaba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, polisorbat 80 (E 433), natrijev dihidrogenfosfat hidrat i natrijev hidrogenfosfat heptahidrat.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica
2 bočice
3 bočice
4 bočice
5 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu.
Prije primjene rekonstituirati i razrijediti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
EXP, ako se ne čuva u hladnjaku_____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) u jednokratnom razdoblju do 6 mjeseci, ali ne dulje od originalnog roka valjanosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1106/001 1 bočica
EU/1/16/1106/002 2 bočice
EU/1/16/1106/003 3 bočice
EU/1/16/1106/004 4 bočice
EU/1/16/1106/005 5 bočica

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Flixabi 100 mg prašak za koncentrat
infliksimab
Intravenski

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

100 mg

6. DRUGO

Flixabi 100 mg

infliksimab

Kartica s podsjetnikom za bolesnika

Ime bolesnika:
Ime liječnika:
Telefonski broj liječnika:

Ova kartica s podsjetnikom za bolesnika sadrži važne sigurnosne informacije, kojih morate biti svjesni prije i tijekom liječenja lijekom Flixabi.

Pokažite ovu karticu svakom liječniku koji sudjeluje u Vašem liječenju.

Pažljivo pročitajte uputu o lijeku za lijek Flixabi prije nego što počnete primati ovaj lijek.

Datum početka liječenja lijekom Flixabi:

Sadašnji režim primjene lijeka:

Važno je da Vi i Vaš liječnik zabilježite zaštićeni naziv i broj serije Vašeg lijeka.

Zamolite liječnika da ovdje zabilježi vrstu i datum posljednjeg testiranja na tuberkulozu (TBC):
Test:
Datum:
Rezultat:

Prilikom svakog posjeta liječniku obavezno ponesite popis svih drugih lijekova koje uzimate.

Popis alergija:

Popis drugih lijekova:

Infekcije

Prije liječenja lijekom Flixabi

- Obavijestite liječnika ako imate neku infekciju, čak i ako je vrlo blaga.
- Vrlo je važno da obavijestite liječnika ako ste ikada bolovali od tuberkuloze (TBC-a) ili bili u bliskom kontaktu s osobom koja je bolovala od tuberkuloze. Liječnik će Vas testirati da utvrdi imate li tuberkulozu. Zamolite liječnika da na ovu karticu upiše vrstu i datum zadnjeg testiranja na TBC.
- Obavijestite liječnika ako imate hepatitis B ili ako znate ili sumnjate da ste zaraženi virusom hepatitisa B.

Tijekom liječenja lijekom Flixabi

- Odmah obavijestite liječnika ako se pojave znakovi infekcije. Ti znakovi uključuju vrućicu, umor, (ustrajan) kašalj, nedostatak zraka, gubitak tjelesne težine, noćno znojenje, proljev, rane, probleme sa zubima, žarenje pri mokrenju ili simptome nalik gripi.

Trudnoća, dojenje i cijepljenje

- U slučaju da ste primali Flixabi za vrijeme trudnoće ili ako dojite, važno je da o tome obavijestite pedijatra svog djeteta prije nego što Vaše dijete primi ikakvo cjepivo. Vaše dijete ne smije primiti „živo cjepivo“, kao što je BCG (primjenjuje se za sprječavanje tuberkuloze), unutar 12 mjeseci od rođenja ili dok ga dojite, osim ako djetetov pedijatar preporuči drugačije.

Nosite ovu karticu sa sobom još 4 mjeseca nakon posljednje doze lijeka Flixabi ili, u slučaju trudnoće, još 12 mjeseci nakon poroda. Nuspojave se mogu javiti dugo vremena nakon zadnje doze lijeka.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Flixabi 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
infliksimab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Vaš liječnik će Vam dati i karticu s podsjetnikom za bolesnika, koja sadrži važne sigurnosne informacije kojih morate biti svjesni prije i tijekom liječenja lijekom Flixabi.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Flixabi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Flixabi
3. Kako primjenjivati Flixabi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Flixabi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Flixabi i za što se koristi

Flixabi sadrži djelatnu tvar infliksimab. Infliksimab je monoklonsko protutijelo – jedna vrsta bjelančevine koja se vezuje za specifičan ciljni element u tijelu koji se naziva TNF (faktor nekroze tumora) alfa.

Flixabi pripada skupini lijekova koji se nazivaju „TNF-blokatorima“. Koristi se u odraslih osoba za sljedeće upalne bolesti:
- reumatoidni artritis
- psorijatični artritis
- ankilozantni spondilitis (Bechterewljeva bolest)
- psorijazu

Flixabi se također koristi u odraslih i djece u dobi od 6 ili više godina za liječenje:
- Crohnove bolesti
- ulceroznog kolitisa

Flixabi djeluje tako što se selektivno vezuje za TNF alfa i onemogućuje njegovo djelovanje. TNF alfa sudjeluje u upalnim procesima u organizmu, pa se njegovom blokadom može smanjiti upala u tijelu.

Reumatoidni artritis
Reumatoidni artritis je upalna bolest zglobova. Ako imate aktivni reumatoidni artritis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, dobit ćete Flixabi koji ćete koristiti u kombinaciji s drugim lijekom koji se zove metotreksat kako bi se:
- umanjili znakovi i simptomi bolesti
- usporilo oštećenje zglobova
- poboljšala Vaša fizička funkcionalnost.

Psorijatični artritis
Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova, obično praćena psorijazom. Ako imate aktivni psorijatični artritis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, dobit ćete Flixabi kako bi se:
- umanjili znakovi i simptomi bolesti

- usporilo oštećenje zglobova
- poboljšala Vaša fizička funkcionalnost.

Ankilozantni spondilitis (Bechterewljeva bolest)
Ankilozantni spondilitis je upalna bolest kralježnice. Ako imate aktivni ankilozantni spondilitis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, dobit ćete Flixabi kako bi se:
- umanjili znakovi i simptomi bolesti
- poboljšala Vaša fizička funkcionalnost.

Psorijaza
Psorijaza je upalna bolest kože. Ako imate umjerenu do tešku plak psorijazu, najprije ćete biti liječeni drugim lijekovima ili postupcima, kao što je fototerapija. Ako ti lijekovi ili postupci ne djeluju dovoljno dobro, dobit ćete Flixabi kako bi se umanjili znakovi i simptomi bolesti.

Ulcerozni kolitis
Ulcerozni kolitis je upalna bolest crijeva. Ako imate ulcerozni kolitis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, za liječenje bolesti dobit ćete Flixabi.

Crohnova bolest
Crohnova bolest je upalna bolest crijeva. Ako imate Crohnovu bolest, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ti lijekovi ne djeluju dovoljno dobro, dobit ćete Flixabi kako bi se:
- liječila aktivna Crohnova bolest
- smanjio broj neprirodnih otvora (fistula) između crijeva i kože koji nisu bili zbrinuti drugim lijekovima ili kirurškim putem.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Flixabi

Nemojte primiti Flixabi
- ako ste alergični na infliksimab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako ste alergični (preosjetljivi) na bjelančevine mišjeg podrijetla
- ako imate tuberkulozu (TBC) ili neku drugu ozbiljnu infekciju kao što je upala pluća ili sepsa
- ako imate umjeren ili težak stupanj zatajenja srca

Nemojte primiti Flixabi ako se nešto od navedenog odnosi na Vas. Ako niste sigurni, obratite se svom liječniku prije nego što primite Flixabi.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku prije ili za vrijeme liječenja lijekom Flixabi u sljedećim situacijama:

<u>Prethodno liječenje bilo kojim lijekom koji sadrži infliksimab</u>
- Obavijestite svog liječnika ako ste se u prošlosti već liječili nekim lijekom koji sadrži infliksimab i sada ponovno započinjete liječenje lijekom Flixabi.
- Ako je prekid u liječenju infliksimabom trajao dulje od 16 tjedana, povećan je rizik od pojave alergijskih reakcija kod ponovnog početka liječenja.

<u>Infekcije</u>
- Prije nego što primite Flixabi, obavijestite svog liječnika ako imate neku infekciju, čak i ako je vrlo blaga.
- Prije nego što primite Flixabi, obavijestite svog liječnika ako ste ikad živjeli ili putovali u područja u kojima su česte infekcije histoplazmoza, kokcidioidomikoza ili blastomikoza. Ove infekcije uzrokuje posebna vrsta gljivica koja može zahvatiti pluća ili druge dijelove tijela.
- Tijekom liječenja lijekom Flixabi možete postati osjetljiviji na infekcije. Taj je rizik veći ako imate 65 ili više godina.

- Te infekcije mogu biti ozbiljne, a uključuju tuberkulozu, virusne infekcije, gljivične infekcije, bakterijske infekcije ili infekcije uzrokovane drugim mikroorganizmima iz okoliša te sepsu, koja može ugroziti život.

Odmah obavijestite svog liječnika ako tijekom liječenja lijekom Flixabi dobijete simptome infekcije. Simptomi mogu biti vrućica, kašalj, simptomi nalik gripi, opća slabost, crvena ili užarena koža, rane ili problemi sa zubima. Liječnik Vam može preporučiti privremeni prekid liječenja lijekom Flixabi.

Tuberkuloza (TBC)
- Vrlo je važno da obavijestite svog liječnika ako ste ikada bolovali od tuberkuloze (TBC-a) ili bili u bliskom kontaktu s osobom koja je bolovala ili boluje od tuberkuloze.
- Liječnik će provesti testove da utvrdi imate li tuberkulozu. U bolesnika liječenih lijekom Flixabi prijavljeni su slučajevi tuberkuloze, čak i u bolesnika koji su već bili liječeni lijekovima protiv TBC-a. Liječnik će upisati da ste obavili navedene pretrage u Vašu karticu s podsjetnikom za bolesnika.
- Ako liječnik misli da kod Vas postoji rizik od razvoja TBC-a, prije nego primite Flixabi možda ćete dobiti lijekove za liječenje TBC-a.

Odmah obavijestite svog liječnika ako tijekom liječenja lijekom Flixabi dobijete simptome tuberkuloze. Simptomi obuhvaćaju ustrajan kašalj, gubitak tjelesne težine, umor, vrućicu, noćno znojenje.

Virus hepatitisa B
- Prije nego počnete primati Flixabi, obavijestite svog liječnika ako ste nositelj virusa hepatitisa B ili ste ikad imali hepatitis B.
- Obavijestite svog liječnika ako mislite da postoji rizik da se zarazite virusom hepatitisa B.
- Liječnik Vas treba testirati na virus hepatitisa B.
- Liječenje blokatorima TNF-a kao što je Flixabi može izazvati ponovnu aktivaciju virusa hepatitisa B u bolesnika koji nose taj virus, što u nekim slučajevima može ugroziti život.

Problemi sa srcem
- Obavijestite svog liječnika ako imate nekih problema sa srcem, npr. blagi stupanj zatajenja srca.
- Vaš liječnik će htjeti pažljivo nadzirati Vaše srce.

Odmah obavijestite svog liječnika ako dobijete nove simptome zatajenja srca ili se postojeći simptomi pogoršaju tijekom liječenja lijekom Flixabi. Simptomi obuhvaćaju nedostatak zraka ili oticanje stopala.

Rak i limfom
- Prije nego počnete primati Flixabi, obavijestite liječnika ako bolujete ili ste bolovali od limfoma (vrsta raka krvi) ili neke druge vrste raka.
- Bolesnici s teškim oblikom reumatoidnog artritisa, koji već dugo vremena boluju od te bolesti, mogu imati veći rizik za razvoj limfoma.
- Djeca i odrasli koji primaju Flixabi mogu imati povećan rizik za razvoj limfoma ili neke druge vrste raka.
- U nekih bolesnika koji su liječeni blokatorima TNF-a uključujući Flixabi razvio se rijedak oblik raka zvan hepatosplenički limfom T-stanica. Od tih bolesnika većina su bili dječaci adolescenti ili mlađi muškarci s Crohnovom bolešću ili ulceroznim kolitisom. Ova vrsta raka obično je završila smrću. Skoro svi bolesnici također su uzimali lijekove koji sadrže azatioprin ili 6-merkaptopurin s blokatorom TNF-a.
- U nekih bolesnika liječenih infliksimabom razvile su se određene vrste raka kože. Ako se tijekom ili nakon liječenja pojave bilo kakve promjene na koži ili izrasline na koži, obavijestite o tome svog liječnika.
- U nekih žena koje su se liječile infliksimabom zbog reumatskog artritisa, razvio se rak grlića maternice. Ženama koje primaju infliksimab, uključujući i one starije od 60 godina, liječnik može preporučiti redovite preglede za prevenciju raka grlića maternice.

Bolest pluća ili teški pušači
- Prije nego što počnete primati Flixabi, obavijestite svog liječnika ako bolujete od bolesti pluća koja se zove kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) ili ste teški pušač.
- Bolesnici s KOPB-om i bolesnici koji su teški pušači mogu imati povećan rizik za razvoj raka pri liječenju lijekom Flixabi.

Bolest živčanog sustava

Obavijestite svog liječnika ako imate ili ste imali neki problem koji je zahvaćao Vaš živčani sustav prije nego počnete primati Flixabi. To uključuje multiplu sklerozu, Guillain-Barréov sindrom, epileptičke napadaje ili dijagnozu „optičkog neuritisa".
Odmah obavijestite svog liječnika ako tijekom liječenja lijekom Flixabi dobijete simptome neke bolesti živčanog sustava. Simptomi obuhvaćaju promjene vida, slabost u rukama ili nogama, utrnulost ili trnce u bilo kojem dijelu tijela.

Neprirodni otvori na koži
- Obavijestite svog liječnika ako imate neprirodne otvore na koži (fistule) prije nego što počnete primati Flixabi.

Cijepljenje
- Obavijestite svog liječnika ako ste se nedavno cijepili ili se trebate uskoro cijepiti.
- Prije početka liječenja lijekom Flixabi trebate primiti sva preporučena cjepiva. Tijekom liječenja lijekom Flixabi možete primiti neka cjepiva, ali ne smijete primiti živa cjepiva (cjepiva koja sadrže žive, ali oslabljene uzročnike infekcije) jer ona mogu uzrokovati infekcije.
- Ako ste primali Flixabi za vrijeme trudnoće, kod Vašeg djeteta također može postojati veći rizik za razvoj infekcije uslijed cijepljenja živim cjepivom tijekom prve godine života. Važno je da djetetovog pedijatra i druge zdravstvene radnike obavijestite o svojoj terapiji lijekom Flixabi, tako da mogu odlučiti kada bi Vaše dijete trebalo primiti neko cjepivo, uključujući živa cjepiva kao što je BCG cjepivo (primjenjuje se za sprječavanje tuberkuloze).
- Ako dojite, važno je obavijestiti pedijatra Vašeg djeteta i druge zdravstvene radnike o Vašoj terapiji lijekom Flixabi prije nego što Vaše dijete primi bilo koje cjepivo. Za više informacija pogledajte dio o trudnoći i dojenju.

Terapijski infektivni agensi
- Obavijestite liječnika ako ste nedavno primili ili trebate primiti liječenje terapijskim infektivnim agensom (poput unosa BCG-a koji se koristi za liječenje raka).

Operacije ili stomatološki zahvati
- Obavijestite svog liječnika ako planirate neku operaciju ili stomatološki zahvat.
- Obavijestite kirurga ili stomatologa da primate Flixabi i pokažite im svoju karticu s podsjetnikom za bolesnika.

Jetrene tegobe
- U nekih bolesnika koji primaju infliksimab razvile su se ozbiljne jetrene tegobe.

Odmah obavijestite svog liječnika ako dobijete simptome jetrenih tegoba za vrijeme liječenja lijekom Flixabi. Znakovi uključuju žutu boju kože i bjeloočnica, tamnosmeđu boju mokraće, bol ili oticanje u gornjem desnom dijelu trbuha, bol u zglobovima, kožne osipe ili vrućicu.

Smanjen broj krvnih stanica
- U nekih bolesnika koji primaju infliksimab tijelo možda neće proizvoditi dovoljno krvnih stanica koje pomažu u borbi protiv infekcije ili pomažu zaustaviti krvarenje.

Odmah obavijestite svog liječnika ako dobijete simptome smanjenog broja krvnih stanica za vrijeme liječenja lijekom Flixabi. Znakovi uključuju ustrajnu vrućicu, povećanu sklonost krvarenju ili nastanku modrica, male crvene ili ljubičaste točkice uzrokovane krvarenjem ispod kože ili bljedilo.

Poremećaji imunološkog sustava

- U nekih bolesnika koji primaju infliksimab razvili su se simptomi poremećaja imunološkog sustava koji se zove lupus.

Odmah obavijestite svog liječnika ako razvijete simptome lupusa za vrijeme liječenja lijekom Flixabi. Znakovi uključuju bol u zglobovima ili osip na obrazima ili rukama osjetljiv na sunce.

Djeca i adolescenti

Gore navedene informacije odnose se i na djecu i adolescente. Osim toga:

- u neke djece i mladih bolesnika koji su primali blokatore TNF-a kao što je Flixabi razvio se rak, uključujući neuobičajene vrste raka koje su ponekad imale smrtni ishod
- u djece koja su primala Flixabi infekcije su se javljale češće nego u odraslih
- prije započinjanja liječenja lijekom Flixabi djeca trebaju primiti preporučena cjepiva. Tijekom liječenja lijekom Flixabi djeca mogu primiti neka cjepiva, ali ne smiju primiti živa cjepiva za vrijeme primjene lijeka Flixabi.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenog na Vas, porazgovarajte sa svojim liječnikom prije nego primite Flixabi.

Drugi lijekovi i Flixabi

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Bolesnici koji boluju od upalnih bolesti već uzimaju lijekove za liječenje svojih tegoba. Ti lijekovi mogu uzrokovati nuspojave. Liječnik će Vam savjetovati koje lijekove morate nastaviti uzimati dok primate Flixabi.

Posebice recite svom liječniku ako uzimate neki od sljedećih lijekova:

- Lijekove koji djeluju na imunološki sustav.
- Kineret (lijek koji sadrži anakinru). Flixabi i Kineret ne smiju se istodobno uzimati.
- Orencia (lijek koji sadrži abatacept). Flixabi i Orencia ne smiju se istodobno uzimati.

Dok primate Flixabi ne smijete primati živa cjepiva (npr. BCG cjepivo). Ako ste primali Flixabi tijekom trudnoće ili ako primate Flixabi tijekom dojenja, obavijestite pedijatra svoga djeteta ili druge zdravstvene djelatnike koji skrbe za Vaše dijete da ste primali Flixabi prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od navedenog na Vas, porazgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primite Flixabi.

Trudnoća, dojenje i plodnost

- Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Flixabi se tijekom trudnoće ili dojenja smije primjenjivati samo ako Vaš liječnik smatra da je to neophodno za Vas.
- Potrebno je izbjegavati trudnoću tijekom liječenja lijekom Flixabi i 6 mjeseci nakon završetka liječenja. Razgovarajte sa svojim liječnikom o uporabi kontracepcije tijekom tog razdoblja
- Ako ste primali Flixabi tijekom trudnoće, kod Vašeg djeteta može postojati povećan rizik od infekcije.
- Važno je da djetetovog pedijatra i druge zdravstvene radnike obavijestite o svojoj terapiji lijekom Flixabi prije nego što Vaše dijete primi bilo koje cjepivo. Ako ste tijekom trudnoće primali Flixabi, primjena BCG cjepiva (primjenjuje se za sprječavanje tuberkuloze) Vašem djetetu unutar 12 mjeseci od rođenja može dovesti do infekcije s ozbiljnim komplikacijama, uključujući smrt. Vaše dijete ne smije primiti živa cjepiva, poput BCG cjepiva, tijekom prvih 12 mjeseci nakon rođenja, osim ako djetetov pedijatar preporuči drugačije. Za dodatne informacije vidjeti dio o cijepljenju.
- Ako dojite, važno je obavijestiti pedijatra Vašeg djeteta i druge zdravstvene radnike o Vašoj terapiji lijekom Flixabi prije nego što Vaše dijete primi bilo koje cjepivo. Vaše dijete ne smije primiti živa cjepiva dok ga dojite, osim ako djetetov pedijatar preporuči drugačije.

- U dojenčadi čije su majke tijekom trudnoće liječene lijekom Flixabi prijavljeno je značajno smanjenje bijelih krvnih stanica. Ako Vaše dijete ima učestale vrućice ili infekcije, odmah se obratite pedijatru svog djeteta.

Upravljanje vozilima i strojevima
Flixabi malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima, npr. može izazvati omaglicu ili vrtoglavicu.

Flixabi sadrži natrij
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Međutim, prije primjene lijek Flixabi se pomiješa s otopinom koja sadrži natrij. Obratite se svom liječniku ako ste na prehrani s niskim udjelom soli.

Flixabi sadrži polysorbat 80
Ovaj lijek sadrži 0,5 mg polisorbata 80 u jednoj bočici (bočica od 20 ml), što odgovara 0,5 mg/10 ml nakon rekonstitucije s 10 ml vode za injekcije. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati Flixabi

Reumatoidni artritis
Uobičajena doza je 3 mg po svakom kilogramu tjelesne težine.

Psorijatični artritis, ankilozantni spondilitis (Bechterewljeva bolest), psorijaza, ulcerozni kolitis i Crohnova bolest
Uobičajena doza je 5 mg po svakom kilogramu tjelesne težine.

Kako se primjenjuje Flixabi
- Flixabi će Vam dati Vaš liječnik ili medicinska sestra.
- Vaš liječnik ili medicinska sestra pripremit će lijek za infuziju.
- Lijek će se primijeniti infuzijom (ukapavanjem) tijekom 2 sata u jednu od vena, obično na ruci. Nakon treće doze liječnik može odlučiti primijeniti dozu lijeka Flixabi tijekom jednog sata.
- Bit ćete pod nadzorom dok primate Flixabi, te 1 do 2 sata nakon toga.

Koliko lijeka Flixabi ćete primiti
- Liječnik će odrediti koju dozu lijeka Flixabi ćete primati i koliko često. Doziranje će ovisiti o Vašoj bolesti, tjelesnoj težini i o tome kako reagirate na Flixabi.
- Koliko se često ovaj lijek obično primjenjuje nakon prve doze prikazano je u tablici ispod.

2. doza	2 tjedna nakon 1. doze
3. doza	6 tjedana nakon 1. doze
Sljedeće doze	Svakih 6 do 8 tjedana, ovisno o bolesti

Primjena u djece i adolescenata
Flixabi se smije primjenjivati u djece i adolescenata samo ako se liječe od Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa. Ta djeca moraju imati 6 ili više godina.

Ako primite previše lijeka Flixabi
Ovaj lijek primjenjuje liječnik ili medicinska sestra, stoga je mala vjerojatnost da ćete dobiti previše lijeka. Nisu poznate nuspojave kod primjene prevelike količine lijeka Flixabi.

Ako ste zaboravili ili propustili infuziju lijeka Flixabi
Ako ste zaboravili ili propustili doći na infuziju lijeka Flixabi, dogovorite novi pregled što je prije moguće.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Većina nuspojava su blage do umjereno teške. Međutim, u nekih bolesnika nuspojave mogu biti teške i zahtijevati liječenje. Nuspojave se mogu pojaviti i nakon prestanka liječenja lijekom Flixabi.

Odmah obavijestite liječnika ako primijetite neki od sljedećih simptoma:
- **Znakove alergijske reakcije** kao što su oticanje lica, usana, usta ili grla, koje može izazvati poteškoće pri gutanju ili disanju, osip, koprivnjaču, oticanje šaka, stopala ili gležnjeva. Neke od tih reakcija mogu biti ozbiljne ili opasne po život. Alergijska reakcija može nastupiti u roku od 2 sata od primanja infuzije ili kasnije. Drugi znakovi alergijskih nuspojava koji se mogu javiti i do 12 dana nakon infuzije su bol u mišićima, vrućica, bol u zglobovima ili čeljusti, grlobolja ili glavobolja.
- **Znakove srčanih problema** kao što su nelagoda ili bol u prsnom košu, bol u ruci, bol u trbuhu, nedostatak zraka, tjeskoba, ošamućenost, omaglica, nesvjestica, znojenje, mučnina, povraćanje, podrhtavanje ili lupanje u prsnom košu, ubrzani ili usporeni otkucaji srca i/ili oticanje stopala.
- **Znakove infekcije (uključujući TBC)** kao što su vrućica, umor, kašalj koji može biti ustrajan, nedostatak zraka, simptomi nalik gripi, gubitak tjelesne težine, noćno znojenje, proljev, rane, nakupljanje gnoja u crijevima ili oko anusa (apsces), problemi sa zubima ili osjećaj žarenja pri mokrenju.
- **Moguće znakove raka** koji uključuju, ali nisu ograničeni na oticanje limfnih čvorova, gubitak tjelesne težine, vrućicu, neuobičajene kvržice na koži, promjene izgleda madeža ili boje kože ili neuobičajeno krvarenje iz rodnice.
- **Znakove problema s plućima** kao što su kašalj, otežano disanje ili stezanje u prsnom košu.
- **Znakove neuroloških problema (uključujući poremećaje oka)** kao što su znakovi moždanog udara (iznenadna utrnulost ili slabost lica, ruke ili noge, osobito na jednoj strani tijela; iznenadna smetenost, otežan govor ili razumijevanje; tegobe s vidom koje zahvaćaju jedno ili oba oka, otežan hod, omaglica, gubitak ravnoteže ili koordinacije ili jaka glavobolja), napadaji, trnci/obamrlost bilo kojeg dijela tijela ili slabost u rukama ili nogama, promjene vida poput dvostruke slike ili drugi problemi s očima.
- **Znakove problema s jetrom** (uključujući infekciju hepatitisom B ako ste u prošlosti već imali hepatitis B) kao što su žutilo kože ili bjeloočnica, tamnosmeđa boja mokraće, bol ili oticanje u gornjem desnom dijelu trbuha, bol u zglobovima, kožni osipi ili vrućica.
- **Znakove poremećaja imunološkog sustava koji se zove lupus** kao što su bol u zglobovima ili osip na obrazima ili rukama osjetljiv na sunce (lupus) ili kašalj, nedostatak zraka, vrućica ili kožni osip (sarkoidoza).
- **Znakove smanjenog broja krvnih stanica** kao što su stalna vrućica, krvarenje ili lakše stvaranje modrica, male crvene ili ljubičaste točkice uzrokovane krvarenjem ispod kože ili bljedilo.
- **Znakove ozbiljnih problema s kožom** kao što su crvenkaste mrlje nalik meti ili kružne mrlje, često s mjehurima u sredini, koje se javljaju na području trupa, zatim velika područja na kojima se koža ljušti i peruta (eksfolijativni poremećaj), vrijedovi u ustima, grlu i nosu te na spolnim organima i očima ili gnojni prištići koji se mogu proširiti po tijelu. Navedene kožne reakcije mogu biti praćene vrućicom.

Odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite neki od gore navedenih simptoma.

Kod primjene infliksimaba opažene su sljedeće nuspojave:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba**)**
- bol u trbuhu, mučnina
- virusne infekcije poput herpesa ili gripe
- infekcije gornjih dišnih puteva poput upale sinusa
- glavobolja
- nuspojava kao posljedica infuzije

- bol.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba**)**
- poremećaj funkcije jetre, povišene vrijednosti jetrenih enzima (što se vidi iz nalaza pretraga krvi)
- infekcije dišnog sustava kao što su bronhitis ili upala pluća
- otežano ili bolno disanje, bol u prsnom košu
- krvarenje u želucu ili crijevima, proljev, loša probava, žgaravica, zatvor
- koprivnjača (osip), osip praćen svrbežom ili suha koža
- poteškoće s ravnotežom ili omaglica
- vrućica, pojačano znojenje
- problemi s cirkulacijom kao što su nizak ili visok krvni tlak
- modrice, navala vrućine ili krvarenje iz nosa, crvenilo kože (navale crvenila)
- umor ili slabost
- bakterijske infekcije kao što su trovanje krvi, apsces ili infekcija kože (celulitis)
- infekcija kože uzrokovana gljivicama
- poremećaji krvi kao što su anemija ili smanjen broj bijelih krvnih stanica (leukocita)
- otečeni limfni čvorovi
- depresija, poteškoće sa spavanjem
- problemi s očima, uključujući crvene oči i infekcije
- ubrzani otkucaji srca (tahikardija) ili palpitacije
- bol u zglobovima, mišićima ili leđima
- infekcije mokraćnih puteva
- psorijaza, problemi s kožom kao što su ekcemi i gubitak kose
- reakcije na mjestu davanja injekcije kao što su bol, oteklina, crvenilo ili svrbež
- zimica, nakupljanje tekućine ispod kože koje uzrokuje oticanje
- osjećaj utrnulosti i trnci.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba**)**
- nedostatna opskrba krvlju, oticanje vena
- nakupljanje krvi izvan krvnih žila (hematom) ili nastanak modrica
- problemi s kožom kao što su mjehurići, bradavice, neprirodna boja kože ili pigmentacija, oticanje usana, zadebljanje kože ili crvena, ljuskava i perutava koža
- teške alergijske reakcije (npr. anafilaksija), poremećaj imunološkog sustava poznat kao lupus, alergijske reakcije na strane proteine
- otežano zacjeljivanje rana
- oticanje jetre (hepatitis) ili žučne vrećice, oštećenje jetre
- zaboravljivost, razdražljivost, zbunjenost, nervoza
- problemi s očima uključujući zamagljen ili oslabljen vid, natečene oči ili ječmenac
- novonastalo zatajenje srca ili pogoršanje postojećeg, usporen ritam srca
- nesvjestica
- konvulzije (epileptički napadaji), tegobe sa živcima
- otvor u crijevu ili onemogućen rad crijeva, bol u trbuhu ili grčevi
- oticanje gušterače (upala gušterače)
- gljivične infekcije kao što su infekcije uzrokovane kvascima ili gljivične infekcije noktiju
- tegobe s plućima (poput edema)
- nakupljanje tekućine oko pluća (pleuralni izljev)
- suženje dišnih putova u plućima, koje uzrokuje otežano disanje
- upala plućne ovojnice, koja uzrokuje oštru bol u prsnom košu koja se pogoršava disanjem (pleuritis)
- tuberkuloza
- infekcije bubrega
- smanjen broj krvnih pločica, prekomjeran broj bijelih krvnih stanica
- infekcije rodnice
- nalazi krvnih pretraga koji ukazuju na prisutnost 'protutijela' na vlastito tijelo

- promjene razine kolesterola i masnoća u krvi
- porast tjelesne težine (u većine bolesnika porast tjelesne težine je bio mali).

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1 000 osoba**)**
- vrsta raka krvi (limfom)
- nedostatna opskrba tijela kisikom preko krvi, poremećaji cirkulacije kao što je suženje krvnih žila
- upala moždane ovojnice (meningitis)
- infekcije zbog oslabljenog imunološkog sustava
- infekcija hepatitisom B ako ste u prošlosti već imali hepatitis B
- upala jetre uzrokovana tegobama s imunološkim sustavom (autoimuni hepatitis)
- jetrene tegobe koje uzrokuju žutilo kože ili bjeloočnica (žutica)
- neprirodno oticanje ili bujanje tkiva
- teška alergijska reakcija koja može uzrokovati gubitak svijesti i može biti opasna po život (anafilaktički šok)
- oticanje malih krvnih žila (vaskulitis)
- poremećaji imunološkog sustava koji mogu zahvatiti pluća, kožu i limfne čvorove (kao što je sarkoidoza)
- nakupljanje imunosnih stanica kao posljedica upalnog odgovora (granulomatozne lezije)
- manjak motivacije i emocija
- ozbiljne kožne bolesti kao što su toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom i akutna generalizirana egzantematozna pustuloza
- drugi problemi s kožom kao što su multiformni eritem, lihenoidne reakcije (crveno-ljubičasti kožni osip sa svrbežom i/ili bijelo-sive crte slične nitima na sluznici), mjehurići na koži i ljuštenje kože ili gnojni čirevi (furunkuloza)
- ozbiljni poremećaji živčanog sustava kao što su poprečni mijelitis, bolesti nalik multiploj sklerozi, optički neuritis i Guillain-Barréov sindrom
- upala oka koja može uzrokovati promjene vida, uključujući sljepoću
- nakupljanje tekućine u srčanoj ovojnici (perikardijalna efuzija)
- ozbiljne tegobe s plućima (kao što je intersticijska bolest pluća)
- melanom (vrsta raka kože)
- rak grlića maternice
- smanjen broj krvnih stanica, uključujući značajno smanjenje broja bijelih krvnih stanica.
- male crvene ili ljubičaste točkice uzrokovane krvarenjem ispod kože
- odstupanja u vrijednostima proteina koji je prisutan u krvi, a zove se faktor komplementa i dio je imunološkog sustava.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti na temelju dostupnih podataka**)**
- rak u djece i odraslih
- rijedak rak krvnih stanica koji se najčešće javlja u dječaka tinejdžerske dobi ili mlađih muškaraca (hepatosplenički limfom T-stanica)
- zatajenje jetre
- karcinom Merkelovih stanica (vrsta raka kože)
- Kaposijev sarkom, rijedak oblik raka povezan s infekcijom humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom najčešće se očituje u obliku ljubičastih promjena (lezija) na koži.
- pogoršanje bolesti koja se zove dermatomiozitis (očituje se kao osip kože praćen slabošću mišića)
- srčani udar
- moždani udar
- privremeni gubitak vida tijekom ili unutar 2 sata od infuzije
- infekcija uzrokovana primjenom živog cjepiva zbog oslabljenog imunološkog sustava
- problemi nakon medicinskog zahvata (uključujući infektivne i neinfektivne probleme).

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata
U djece i adolescenata koji su primali infliksimab za liječenje Crohnove bolesti nuspojave su se ponešto razlikovale u odnosu na odrasle bolesnike koji su primali infliksimab za liječenje Crohnove bolesti. U djece su se više javljale sljedeće nuspojave: smanjen broj crvenih krvnih stanica (anemija), krv u stolici,

smanjen ukupan broj bijelih krvnih stanica (leukopenija), crvenilo ili crvenjenje (navale crvenila), virusne infekcije, smanjen broj bijelih krvnih stanica koje se bore protiv infekcije (neutropenija), lom kostiju, bakterijske infekcije te alergijske reakcije dišnog sustava.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Flixabi

Flixabi će čuvati zdravstveni radnici u bolnici ili klinici. Uvjeti čuvanja, ako Vam zatrebaju, su sljedeći:
- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).
- Lijek se također može čuvati i izvan hladnjaka u originalnoj kutiji na temperaturi do najviše 25 °C u jednokratnom razdoblju do šest mjeseci, ali ne dulje od originalnog roka valjanosti. U tom slučaju ne vraćajte lijek ponovno u hladnjak. Napišite na kutiju novi rok valjanosti koji uključuje dan/mjesec/godinu.
  Ako lijek ne bude upotrijebljen do isteka novog roka valjanosti ili do isteka roka valjanosti otisnutog na kutiji, štogod je prije, lijek treba zbrinuti u otpad.
- Preporučuje se pripremljenu otopinu za infuziju lijeka Flixabi upotrijebiti što prije (u roku od 3 sata). Međutim, ako je otopina pripremljena u sterilnim uvjetima, može se čuvati u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C do 34 dana i tijekom dodatna 24 sata nakon vađenja iz hladnjaka na temperaturi od 25 °C.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je došlo do promjene boje ili su prisutne čestice.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Flixabi sadrži
- Djelatna tvar je infliksimab. Jedna bočica sadrži 100 mg infliksimaba. Nakon pripreme otopine, jedan ml sadrži 10 mg infliksimaba.
- Drugi sastojci su saharoza, polisorbat 80 (E 433), natrijev dihidrogenfosfat hidrat i natrijev hidrogenfosfat heptahidrat.

Kako Flixabi izgleda i sadržaj pakiranja
Flixabi je dostupan u staklenoj bočici koja sadrži prašak za koncentrat za otopinu za infuziju. Prašak je bijele boje.
Flixabi se isporučuje u pakiranjima od 1, 2, 3, 4 ili 5 bočica. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Nizozemska

Proizvođač
Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13,
1171 LP, Badhoevedorp
Nizozemska

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
Biogen Belgium NV/S.A
Tél/Tel: + 32 2 2191218

България
Ewopharma AG Representative Office
Тел.: + 35929621200

Česká republika
Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Tel: + 420 255 706 200

Danmark
Biogen (Denmark) A/S
Tlf.: + 45 77 41 57 57

Deutschland
Biogen GmbH
Tel: + 49 (0) 89 99 6170

Eesti
Biogen Estonia OÜ
Tel: + 372 6 18 9551

Ελλάδα
Genesis Pharma S.A.
Τηλ: + 302108771500

España
Biogen Spain, S.L.
Tel: + 34 91 310 7110

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

Hrvatska
Ewopharma d.o.o
Tel: + 385 (0)1 6646 563

Ireland
Biogen Idec (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 463 7799

Ísland
Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Lietuva
Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 5 259 6176

Luxembourg/Luxemburg
Biogen Belgium NV/SA
Tél/Tel: +32 2 2191218

Magyarország
Biogen Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 899 9880

Malta
Pharma.MT Ltd
Tel: + 35621337008

Nederland
Biogen Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 542 2000

Norge
Biogen Norway AS
Tlf: + 47 23 40 01 00

Österreich
Biogen Austria GmbH
Tel: + 43 1 484 46 13

Polska
Biogen Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 351 51 00

Portugal
Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica, Unipessoal, Lda
Tel: + 351 21 318 8450

România
Ewopharma Romania SRL
Tel: + 40212601344

Slovenija
Biogen Pharma d.o.o.
Tel: + 386 1 511 02 90

Slovenská republika
Biogen Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 323 340 08

Italia
Biogen Italia s.r.l.
Tel: + 39 02 584 99 010

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ: + 357 22 76 57 15

Latvija
Biogen Latvia SIA
Tel: + 371 68 688 158

Suomi/Finland
Biogen Finland Oy
Puh/Tel: + 358 207 401 200

Sverige
Biogen Sweden AB
Tel: +46 8 594 113 60

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu

---

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Bolesnici koji se liječe lijekom Flixabi moraju dobiti karticu s podsjetnikom za bolesnika.

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za uporabu i rukovanje – uvjeti čuvanja

Čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

Flixabi se može čuvati na temperaturama do najviše 25 °C u jednokratnom razdoblju do 6 mjeseci, ali vrijeme čuvanja ne smije biti dulje od originalnog roka valjanosti. Na kutiju se mora napisati novi rok valjanosti. Nakon što je izvađen iz hladnjaka, Flixabi se ne smije vratiti u hladnjak na čuvanje.

Upute za uporabu i rukovanje – rekonstitucija, razrjeđivanje i primjena otopine

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

1. Izračunajte dozu i potreban broj bočica lijeka Flixabi. Jedna bočica lijeka Flixabi sadrži 100 mg infliksimaba. Izračunajte ukupno potreban volumen rekonstituirane otopine lijeka Flixabi.

2. U aseptičkim uvjetima, rekonstituirajte otopinu u svakoj bočici lijeka Flixabi s 10 ml vode za injekcije, koristeći štrcaljku s iglom promjera 21 G (0,8 mm) ili užom. Skinite poklopac s bočice i obrišite vrh vatom natopljenom 70%-tnim alkoholom. Uvedite iglu u bočicu kroz sredinu gumenog čepa i usmjerite mlaz vode za injekcije na staklenu stijenku bočice. Lagano promiješajte otopinu kružnim pokretima kako bi se liofilizirani prašak otopio. Izbjegavajte dugotrajno ili žustro mućkanje. NE TRESITE BOČICU. Nije neobično ako se otopina zapjeni. Ostavite rekonstituiranu otopinu da odstoji 5 minuta. Provjerite je li otopina bezbojna do svijetložuta i opalescentna. Budući da je infliksimab protein, u otopini se može stvoriti nekoliko sitnih prozirnih čestica. Ne koristite otopinu ako se u njoj pojave neprozirne ili kakve druge strane čestice ili ako promijeni boju.

3. Razrijedite ukupan volumen rekonstituirane otopine lijeka Flixabi s 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za infuziju do ukupnog volumena od 250 ml. Ne razrjeđujte rekonstituiranu otopinu lijeka Flixabi niti s jednom drugom otopinom. Razrjeđivanje se može provesti tako da se iz 250-mililitarske staklene boce ili vrećice za infuziju s 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za infuziju izvuče volumen jednak volumenu rekonstituirane otopine lijeka Flixabi. Polako dodajte cijelu količinu rekonstituirane otopine lijeka Flixabi u 250-mililitarsku infuzijsku bocu ili vrećicu. Lagano promiješajte. Za volumene veće od 250 ml upotrijebite ili jednu veću infuzijsku vrećicu (npr. od 500 ml, 1 000 ml) ili nekoliko infuzijskih vrećica od 250 ml kako biste bili sigurni da koncentracija otopine za infuziju neće biti veća od 4 mg/ml. Ako se otopinu za infuziju nakon rekonstitucije i razrjeđivanja čuva u hladnjaku, prije 4. koraka (infuzija) otopinu treba ostaviti 3 sata na sobnoj temperaturi da se ugrije do 25 °C. Čuvanje dulje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C odnosi se samo na pripremu lijeka Flixabi u infuzijskoj vrećici.

4. Primijenite otopinu za infuziju tijekom razdoblja koje ne smije biti kraće od preporučenog. Primijenite isključivo pribor za infuziju s linijskim (engl. *in line*), sterilnim, nepirogenim filtrom male sposobnosti vezanja proteina (veličina pora 1,2 mikrometra ili manje). S obzirom na to da otopina za infuziju ne sadržava konzervanse, preporučuje se početi s primjenom što prije, a svakako u roku od 3 sata nakon rekonstitucije otopine i razrjeđivanja. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika i ne bi trebali biti dulji od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim kada se rekonstituciju/razrjeđivanje provelo u

kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima. Neiskorišteni dio otopine za infuziju ne smije se čuvati za kasniju primjenu.

5. Nisu provedena ispitivanja fizikalno-biokemijske kompatibilnosti istodobne primjene lijeka Flixabi s drugim lijekovima. Flixabi se ne smije davati istodobno u istoj infuziji s drugim lijekovima.

6. Prije primjene lijeka Flixabi, vizualno provjerite sadrži li čestice i je li promijenio boju. Ne koristite otopinu ako se vide neprozirne ili kakve druge strane čestice ili ako promijeni boju.

7. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.