

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Inflectra 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje infliximabum*100 mg.Po rekonstituci obsahuje jeden ml roztoku infliximabum 10 mg.

Infliximab je chimérická lidská-myší IgG1 monoklonální protilátka, produkovaná v myších hybridních buňkách pomocí rekombinantní DNA technologie.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát).

Prášek je bílý.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Revmatoidní artritida

Přípravek Inflectra v kombinaci s methotrexátem je indikován k redukci známek a příznaků, jakož i zlepšení fyzické funkce u:

- dospělých pacientů s aktivní chorobou, jestliže odpověď na chorobu modifikující antirevmatické léky (DMARD), včetně methotrexátu, není postačující,
- dospělých pacientů s těžkou, aktivní a progresivní chorobou, dříve neléčených methotrexátem nebo ostatními DMARD.

U těchto populací pacientů bylo rentgenologicky prokázáno snížení rychlosti progresu poškození kloubů (viz bod 5.1).

Crohnova choroba u dospělých

Přípravek Inflectra je indikován k:

- léčbě středně závažné až závažné aktivní Crohnovy choroby, u dospělých pacientů nereagujících na plný a adekvátní léčebný režim kortikosteroidy a/nebo imunosupresivy; nebo kteří tuto léčbu netolerují nebo u kterých je kontraindikována,
- léčbě dospělých pacientů s aktivní Crohnovou chorobou s píštělemi, nereagujících na plný a adekvátní léčebný režim konvenční léčby (včetně antibiotik, drenáže a imunosupresivní léčby).

Crohnova choroba u dětí

Přípravek Inflectra je indikován k léčbě těžké aktivní Crohnovy choroby u dětí a dospívajících ve věku 6-17 let, kteří nereagovali na konvenční léčbu zahrnující kortikosteroid, imunomodulátor a primární nutriční terapii; nebo kteří tuto léčbu netolerují nebo u kterých je kontraindikována. Infliximab byl studován pouze v kombinaci s konvenční imunosupresivní léčbou.

Ulcerózní kolitida

Přípravek Inflectra je indikován k léčbě středně závažné až závažné aktivní ulcerózní kolitidy u dospělých pacientů adekvátně nereagujících na konvenční léčbu, včetně kortikosteroidů a 6-merkaptopurinu (6-MP) nebo azathioprinu (AZA), nebo kteří tuto léčbu netolerují nebo u kterých je kontraindikována.

Ulcerózní kolitida u dětí

Přípravek Inflectra je indikován k léčbě závažné aktivní ulcerózní kolitidy u dětí a dospívajících ve věku 6-17 let adekvátně nereagujících na konvenční léčbu, včetně kortikosteroidů a 6-MP nebo AZA, nebo kteří tuto léčbu netolerují nebo u kterých je kontraindikována.

Ankylozující spondylitida

Přípravek Inflectra je indikován k léčbě závažné aktivní ankylozující spondylitidy u dospělých pacientů, kteří nereagovali adekvátně na konvenční léčbu.

Psoriatická artritida

Přípravek Inflectra je indikován k léčbě aktivní a progresivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů v případě, že u nich nebyla předchozí odpověď na léčbu DMARD adekvátní.

Přípravek Inflectra má být podáván

- v kombinaci s methotrexátem
- nebo samotný u pacientů s nesnášenlivostí methotrexátu nebo pacientů s kontraindikací podávání methotrexátu.

U infliximabu se prokázalo, že zlepšuje fyzickou funkci u pacientů s psoriatickou artritidou a zpomaluje progresi poškození periferních kloubů hodnocenou rentgenologicky u pacientů s polyartikulárními symetrickými podtypy choroby (viz bod 5.1).

Psoriáza

Přípravek Inflectra je indikován k léčbě středně závažné až velmi závažné psoriázy s plaky u dospělých pacientů, u nichž selhala, byla kontraindikována či nebyla tolerována jiná systémová léčba, včetně cyklosporinu, methotrexátu nebo psoralenu s ultrafialovým zářením A (PUVA) (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Inflectra musí být zahájena a kontrolována kvalifikovanými lékaři se zkušenostmi v diagnostice a léčbě revmatoidní artritidy, zánětlivých onemocnění střev, ankylozující spondylitidy, psoriatické artritidy nebo psoriázy. Přípravek Inflectra by měl být podáván intravenózně. Infuze přípravku Inflectra by měli podávat kvalifikovaní zdravotničtí pracovníci proškolení v rozpoznávání jakýchkoli problémů spojených s infuzí. Pacienti léčení přípravkem Inflectra by měli obdržet příbalovou informaci a kartu pacienta.

Během léčby přípravkem Inflectra by měla být optimalizována souběžná léčba např. kortikoidy a imunosupresivy.

Dávkování

Dospělí (≥ 18 let)

Revmatoidní artritida

Podávají se 3 mg/kg ve formě intravenózní infuze a následně další infuze 3 mg/kg ve 2. a 6. týdnu po první infuzi a pak každý 8. týden.

Přípravek Inflectra musí být podáván současně s methotrexátem.

Dostupná data naznačují, že klinické odpovědi se obvykle dosáhne během 12 týdnů léčby. Pokud odpověď pacienta není dostačující nebo pokud po uplynutí tohoto období pacient na léčbu nereaguje, mělo by se zvážit postupné zvýšení dávky o přibližně 1,5 mg/kg každý 8. týden, až do maxima 7,5 mg/kg. Alternativně lze zvážit i podávání 3 mg/kg každý 4. týden. Pokud se dosáhne přiměřené odpovědi, měl by pacient pokračovat se zvolenou dávkou nebo dávkovacím intervalem.

U pacientů, kteří během prvních 12 týdnů léčby nebo po nastavení dávky nevykazují žádné známky léčebného přínosu, se má pečlivě zvážit, zda v léčbě pokračovat.

Středně závažná až závažná aktivní Crohnova choroba

Podává se 5 mg/kg ve formě intravenózní infuze a následně další infuze 5 mg/kg 2 týdny po první infuzi. Pokud pacient nereaguje po 2 dávkách, neměla by se podávat žádná další léčba infliximabem. Dostupná data nepodporují další léčbu infliximabem u pacientů, kteří nereagovali na léčbu během 6 týdnů po počáteční infuzi.

U pacientů, kteří reagovali, jsou pro pokračování léčby alternativní postupy:

- Udržovací fáze: Dodatečná infuze dávky 5 mg/kg v 6. týdnu po počáteční dávce, s následnými infuzemi každý 8. týden nebo
- Opětovné podání: Infuze dávky 5 mg/kg v případě, že se opět objevily známky a symptomy nemoci (viz „Opětovné podání“ níže a bod 4.4).

Ačkoliv chybí srovnávací údaje, omezená data od pacientů, kteří původně reagovali na dávku 5 mg/kg, ale kteří pak přestali reagovat, naznačují, že někteří z nich mohou znovu začít reagovat po zvýšení dávky (viz bod 5.1). U pacientů bez známek léčebného přínosu po úpravě dávky se má pokračování v léčbě znovu pečlivě zvážit.

Crohnova choroba s píštělemi

5 mg/kg podaných ve formě intravenózní infuze a následně další infuze 5 mg/kg ve 2. a 6. týdnu po první infuzi. Jestliže pacient nereaguje po 3 dávkách na léčbu, neměla by se další léčba infliximabem podávat.

U pacientů, kteří odpovídali na léčbu, jsou alternativní postupy pro pokračování léčby následující:

- Udržovací fáze: Další infuze 5 mg/kg každý 8. týden nebo
- Opětovné podání: Infuze 5 mg/kg, objeví-li se znovu známky a symptomy nemoci, následovaná infuzemi 5 mg/kg každý 8. týden (viz „Opětovné podání“ níže a bod 4.4).

Ačkoliv chybí srovnávací údaje, omezená data od pacientů, kteří původně reagovali na dávku 5 mg/kg, ale kteří pak přestali reagovat, naznačují, že někteří z nich mohou znovu začít reagovat po zvýšení dávky (viz bod 5.1). U pacientů bez známek léčebného přínosu po úpravě dávky se má pokračování v léčbě znovu pečlivě zvážit.

U Crohnovy choroby je omezená zkušenost s opětovným podáváním, v případě, že se znovu objeví známky a symptomy nemoci, a chybí srovnávací údaje přínosu/rizika těchto alternativních postupů pro pokračování léčby.

Ulcerózní kolitida

Podává se 5 mg/kg ve formě intravenózní infuze a následně další infuze 5 mg/kg ve 2. a 6. týdnu po první infuzi, a pak každý 8. týden.

Dostupné údaje naznačují, že klinická odpověď je obvykle dosažena během 14 týdnů léčby, tj. po třech dávkách. U pacientů, kteří během tohoto období nevykazují žádné známky léčebného přínosu, se má pečlivě zvážit, zda v léčbě pokračovat.

Ankylozující spondylitida

Podává se 5 mg/kg ve formě intravenózní infuze a následně další infuze 5 mg/kg ve 2. a 6. týdnu po první infuzi, a pak každých 6 až 8 týdnů. Jestliže pacient nereaguje na léčbu do šesti týdnů (tj. po 2 dávkách), neměla by se další léčba infliximabem podávat.

Psoriatická artritida

Podává se 5 mg/kg ve formě intravenózní infuze a následně další infuze 5 mg/kg ve 2. a 6. týdnu po první infuzi, a pak každý 8. týden.

Psoriáza

Podává se 5 mg/kg ve formě intravenózní infuze a následně další infuze 5 mg/kg ve 2. a 6. týdnu po první infuzi, a pak každý 8. týden. Jestliže pacient nereaguje na léčbu do 14 týdnů (tj. po 4 dávkách), neměla by se další léčba infliximabem podávat.

Opětovné podání u Crohnovy choroby a revmatoidní artritidy

Jestliže se známky a příznaky choroby znovu objeví, infliximab může být opět podán během 16 týdnů po poslední infuzi. V klinických studiích byly opožděné hypersenzitivní reakce méně časté a objevily se po intervalu bez léčby infliximabem kratším než 1 rok (viz body 4.4 a 4.8). Bezpečnost a účinnost opětovného podávání po intervalu bez léčby infliximabem delším než 16 týdnů nebyla prokázána. To platí u pacientů s Crohnovou chorobou i u pacientů s revmatoidní artritidou.

Opětovné podání u ulcerózní kolitidy

Bezpečnost a účinnost opětovného podání, jiného než každý 8. týden, nebyla prokázána (viz body 4.4 a 4.8).

Opětovné podání u ankylozující spondylitidy

Bezpečnost a účinnost opětovného podání, jiného než každý 6. až 8. týden, nebyla prokázána (viz body 4.4 a 4.8).

Opětovné podání u psoriatické artritidy

Bezpečnost a účinnost opětovného podání, jiného než každý 8. týden, nebyla prokázána (viz body 4.4 a 4.8).

Opětovné podání u psoriázy

Omezené zkušenosti s opětovnou léčbou psoriázy jednotlivou dávkou infliximabu po 20 týdnech svědčí pro snížení účinnosti a vyšší incidenci mírných až středně závažných poinfuzních reakcí v porovnání s úvodní indukční terapií (viz bod 5.1).

Omezené zkušenosti z opětovné léčby reindukčním režimem po vzplanutí onemocnění svědčí oproti udržovací léčbě podávané v 8-týdenních intervalech pro vyšší incidenci reakcí na infuzi, včetně závažných (viz bod 4.8).

Opětovné podání u různých indikací

V případě přerušení udržovací léčby a nutnosti nového zahájení léčby se používání reindukčního režimu nedoporučuje (viz bod 4.8). V této situaci by mělo být podávání infliximabu znovu zahájeno jednorázovou dávkou následovanou udržovací dávkou podle výše uvedených doporučení.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Specifické studie nebyly s infliximabem u starších pacientů provedeny. V klinických studiích nebyly pozorovány žádné významnější na věku závislé rozdíly v clearance nebo distribučním objemu. Žádná úprava dávky není potřeba (viz bod 5.2). Více informací o bezpečnosti infliximabu u starších pacientů viz body 4.4 a 4.8.

Poškození ledvin a/nebo jater

Infliximab nebyl studován u této populace pacientů. Doporučenou dávku není možné stanovit (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Crohnova choroba (6 až 17 let)

Podává se 5 mg/kg ve formě intravenózní infuze a následně další infuze 5 mg/kg ve 2. a 6. týdnu po první infuzi a pak každých 8 týdnů. Dostupné údaje nepodporují další léčbu infliximabem u dětí a dospívajících, kteří nereagují během prvních 10 týdnů léčby (viz bod 5.1).

Někteří pacienti mohou k udržení klinického prospěchu potřebovat kratší dávkovací interval, zatímco pro jiné bude delší interval postačující. Pacienti, u kterých byl dávkovací interval zkrácen na méně než 8 týdnů, mohou mít zvýšené riziko výskytu nežádoucích účinků. Pokračování v léčbě se zkrácenými intervaly je třeba pečlivě zvážit u pacientů, kteří nevykazují další léčebný přínos po změně dávkovacího intervalu.

Bezpečnost a účinnost infliximabu u dětí s Crohnovou chorobou mladších než 6 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné farmakokinetické údaje jsou popsány v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování u dětí mladších 6 let.

Ulcerózní kolitida (6 až 17 let)

Podává se 5 mg/kg ve formě intravenózní infuze a následně další infuze 5 mg/kg ve 2. a 6. týdnu po první infuzi a pak každých 8 týdnů. Dostupné údaje nepodporují další léčbu infliximabem u dětských pacientů, kteří nereagují během prvních 8 týdnů léčby (viz bod 5.1).

Bezpečnost a účinnost infliximabu u dětí s ulcerózní kolitidou mladších než 6 let nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné farmakokinetické údaje jsou popsány v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování u dětí mladších 6 let.

Psoriáza

Bezpečnost a účinnost infliximabu u dětí a dospívajících mladších 18 let pro indikaci psoriáza nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Juvenilní idiopatická artritida, psoritická artritida a ankylozující spondylitida

Bezpečnost a účinnost infliximabu u dětí a dospívajících mladších 18 let pro indikace juvenilní idiopatické artritidy, psoritické artritidy a ankylozující spondylitidy nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Juvenilní revmatoidní artritida

Bezpečnost a účinnost infliximabu u dětí a dospívajících mladších 18 let pro indikaci juvenilní revmatoidní artritidy nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Infliximab by měl být podáván ve formě intravenózní infuze trvající 2 hodiny. Všichni pacienti, kterým je podáván infliximab, musí být nejméně po dobu 1-2 hodin po infuzi sledováni pro akutní reakce spojené s infuzí. K dispozici musí být vybavení pro akutní pomoc, jako je adrenalin, antihistaminika, kortikosteroidy a vybavení pro umělé dýchání. Ke snížení rizika vzniku reakcí spojených s infuzí, zvláště pokud se reakce spojené s infuzí dříve objevily, mohou být pacienti předlечeni např. antihistaminikem, hydrokortisonem a/nebo paracetamolem a rychlost infuze může být snížena (viz bod 4.4).

Zkrácené doby infuze u všech indikací u dospělých osob

U pečlivě vybraných dospělých pacientů, kteří tolerovali alespoň tři úvodní 2-hodinové infuze infliximabu (indukční fáze) a kterým je podávána udržovací léčba, je možné uvažovat o podání následných infuzí trvajících nejméně 1 hodinu. Pokud při zkrácené infuzi dojde k reakci na infuzi, lze v případě pokračování léčby zvážit u dalších infuzí pomalejší rychlost podávání infuze. Zkrácené infuze dávek > 6 mg/kg nebyly studovány (viz bod 4.8).

Instrukce pro přípravu a podání, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na jiné myší proteiny nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti s tuberkulózou nebo s jinými závažnými infekcemi, jako jsou sepse, abscesy a oportunní infekce (viz bod 4.4).

Pacienti se středně závažným nebo závažným srdečním selháním (NYHA třída III/IV) (viz body 4.4 a 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Za účelem zlepšení sledovatelnosti biologických léčivých přípravků, se musí zřetelně zaznamenávat název a číslo šarže podávaného přípravku.

Infuzní reakce a hypersenzitivita

Podávání infliximabu bylo spojeno s akutními reakcemi po infuzi, včetně anafylaktického šoku a opožděných hypersenzitivních reakcí (viz bod 4.8).

Akutní infuzní reakce včetně anafylaktických reakcí se mohou rozvinout (během několika sekund) v průběhu infuze nebo během několika málo hodin po podání infuze. Jestliže se objeví akutní reakce při infuzi, musí být infuze okamžitě přerušena. K dispozici musí být vybavení pro akutní pomoc, jako je adrenalin, antihistaminika, kortikosteroidy a vybavení pro umělé dýchání. K prevenci mírných a přechodných reakcí mohou být pacienti předléčeni např. antihistaminikem, hydrokortisonem a/nebo paracetamolem.

Proti infliximabu se mohou vyvinout protilátky, spojené se vzrůstem frekvence infuzních reakcí. Malá část infuzních reakcí byly závažné alergické reakce. Byla pozorována také souvislost mezi vývojem protilátek proti infliximabu a redukcí trvání odpovědi na léčbu. Současné podávání imunomodulátorů bylo spojeno s nižší incidencí protilátek proti infliximabu a redukcí frekvence infuzních reakcí. Účinek současné imunomodulační terapie byl větší u občasně léčených pacientů než u pacientů s udržovací léčbou. U pacientů, kteří přerušili imunosupresivní léčbu před nebo v průběhu léčby infliximabem, je větší riziko vývoje těchto protilátek. Protilátky proti infliximabu nemusejí být ve vzorcích séra vždy detekovány. Pokud se dostaví závažné reakce, je nutné zahájit symptomatickou léčbu a další infuze infliximabu se nesmí podávat (viz bod 4.8).

V klinických studiích byly hlášeny opožděné hypersenzitivní reakce. Dostupná data nasvědčují zvýšenému riziku opožděné hypersenzitivity s prodlužujícím se intervalem bez léčby infliximabem. Pacienti by měli být poučeni, že v případě výskytu jakýchkoli opožděných nežádoucích účinků (viz bod 4.8) musí neprodleně vyhledat lékařskou péči. Pokud jsou pacienti opětovně léčeni infliximabem po delším období bez léčby, musí být pečlivě sledováni z hlediska eventuálního výskytu známek a symptomů opožděné hypersenzitivity.

Infekce

Před započítím, v průběhu a po ukončení léčby infliximabem musí být pacienti pečlivě monitorováni s ohledem na přítomnost infekce včetně tuberkulózy. Protože eliminace infliximabu může trvat až šest měsíců, monitorování by mělo po tuto dobu pokračovat. Pokud se rozvine u pacienta vážná infekce nebo sepse, nesmí být další léčba infliximabem zahájena.

Opatrnosti je třeba, pokud je zvažováno podání infliximabu pacientům trpícím chronickou infekcí či s anamnézou rekurentních infekcí, včetně současné imunosupresivní léčby. Pacienti by měli být poučeni, aby se vhodným způsobem vyvarovali možným rizikovým faktorům pro rozvoj infekce.

Tumor nekrotizující faktor alfa (TNF_{α}) zprostředkovává zánět a moduluje buněčnou imunitní odpověď. Experimentální data ukazují, že TNF_{α} je nezbytný pro eliminaci intracelulárních infekcí. Klinická zkušenost ukazuje, že obranyschopnost proti infekci je u některých pacientů léčených infliximabem snížena.

Je třeba zdůraznit, že suprese TNF_{α} může maskovat symptomy infekce, jako je horečka. Časné rozpoznání atypických klinických projevů závažných infekcí a typického klinického projevu vzácných a neobvyklých infekcí je nesmírně důležité s ohledem na minimalizaci časového prodlení k zahájení diagnózy a léčby.

Pacienti užívající blokátory TNF jsou náchylnější k závažným infekcím.

U pacientů léčených infliximabem byly pozorovány tuberkulóza, bakteriální infekce, včetně sepse a pneumonie, invazivní mykotické, virové a ostatní oportunní infekce. Některé z těchto infekcí byly fatální, nejčastěji hlášené oportunní infekce s poměrem mortality > 5 % zahrnují pneumocystózu, kandidózu, listeriózu a aspergilózu.

Pacienti, u kterých se v průběhu léčby infliximabem objeví nová infekce, mají být pečlivě monitorováni a měli by podstoupit kompletní diagnostické vyšetření. Pokud se u pacienta rozvine nová závažná infekce nebo sepse, podávání infliximabu má být přerušeno a až do zvládnutí infekce se má podávat příslušná antimikrobiální či antimykotická terapie.

Tuberkulóza

U pacientů léčených infliximabem byly hlášeny případy aktivní tuberkulózy. Je třeba zdůraznit, že ve většině těchto hlášení byla tuberkulóza extrapulmonální, projevující se jako lokální nebo diseminované onemocnění.

Před započítím léčby infliximabem musí být všichni pacienti vyšetřeni na přítomnost aktivní a inaktivní (latentní) tuberkulózy. Toto vyšetření by mělo obsahovat podrobnou anamnézu s anamnézou tuberkulózy nebo možného dřívějšího kontaktu s tuberkulózou a dřívější a/nebo současné imunosupresivní léčby. Příslušná screeningová vyšetření, (např. tuberkulinový kožní test, rentgen plic a/nebo vyšetření stanovující uvolnění interferonu gama), by měla být provedena u všech pacientů (podle místních doporučení). Doporučuje se, aby provedení těchto vyšetření bylo zapsáno do karty pacienta léčeného přípravkem Inflectra. Je třeba, aby lékař vzal do úvahy riziko falešně negativních výsledků tuberkulinového kožního testu, zvláště u pacientů se závažnou chorobou nebo imunosuprimovaných pacientů.

V případě diagnózy aktivní tuberkulózy nesmí být léčba infliximabem započata (viz bod 4.3).

U podezření na latentní tuberkulózu by měl být konzultován lékař specializovaný na léčbu tuberkulózy. Ve všech níže popsaných situacích je třeba pečlivě zvážit poměr prospěchu a rizika léčby infliximabem.

Pokud je diagnostikována neaktivní (latentní) tuberkulóza, musí být před zahájením léčby infliximabem započata léčba latentní tuberkulózy antituberkulotiky podle místních pokynů.

U pacientů s vícečetnými nebo významnými rizikovými faktory tuberkulózy a negativním vyšetřením na latentní tuberkulózu by se měla před zahájením podávání infliximabu zvážit antituberkulózní terapie.

Použití antituberkulózní terapie by se mělo zvážit rovněž před zahájením léčby infliximabem u pacientů s anamnézou latentní nebo aktivní tuberkulózy, u kterých nelze zajistit patřičný průběh léčby.

U pacientů, kterým se během léčby a po léčbě latentní tuberkulózy podával infliximab, bylo hlášeno několik případů aktivní tuberkulózy.

Všichni pacienti by měli být informováni, že mají vyhledat lékaře, jakmile se u nich projeví během léčby nebo po ukončení léčby infliximabem známky/příznaky svědčící pro tuberkulózu (např. vytrvalý kašel, chřadnutí/úbytek tělesné hmotnosti, zvýšená teplota).

Invazivní mykotické infekce

U pacientů léčených infliximabem může dojít k rozvoji invazivních mykotických infekcí, jako je aspergilóza, kandidóza, pneumocystóza, histoplazmóza, kokcidiomykóza nebo blastomykóza, a již v časných fázích těchto onemocnění by měl být konzultován lékař specializovaný na léčbu invazivních mykotických infekcí.

Invazivní mykotické infekce se mohou vyskytovat spíše jako diseminované než lokalizované onemocnění a testované antigeny a protilátky mohou být u některých pacientů s aktivní infekcí negativní. V průběhu stanovení diagnózy by měla být zvážena příslušná empirická antimykotická terapie, beroucí v úvahu jak riziko těžké mykotické infekce, tak riziko antimykotické léčby.

U pacientů, kteří žili nebo cestovali v oblastech s endemickým výskytem invazivních mykotických infekcí, jako je histoplazmóza, kokcidiomykóza nebo blastomykóza, by se měly ještě před zahájením léčby infliximabem pečlivě zvážit její přínosy a rizika.

Crohnova choroba s píštělemi

Pacienti s Crohnovou chorobou s píštělemi s akutně hnisajícími píštělemi nesmí zahájit léčbu infliximabem, dokud není vyloučen zdroj možné infekce, zvláště absces (viz bod 4.3).

Reaktivace hepatitidy B (HBV)

Reaktivace hepatitidy B se objevila u pacientů, kteří dostávali antagonisty TNF, včetně infliximabu, kteří jsou chronickými přenašeči tohoto viru. Některé případy skončily fatálně.

Pacienti před zahájením léčby infliximabem mají být vyšetřeni na HBV infekci. U pacientů s pozitivním výsledkem testu na HBV infekci se doporučuje konzultace s lékařem se zkušenostmi s léčbou hepatitidy B. Přenašeči HBV, kteří potřebují léčbu infliximabem, by měli být pečlivě monitorováni ohledně známek a příznaků aktivní infekce HBV během léčby a po několika měsících po jejím ukončení. Adekvátní údaje o léčbě pacientů, kteří jsou přenašeči HBV a užívají spolu s terapií antagonistou TNF jako prevencí reaktivace HBV antivirovou léčbu, nejsou k dispozici. U pacientů, u kterých dojde k reaktivaci HBV, by se mělo podávání infliximabu zastavit a měla by se zahájit účinná antivirová terapie s vhodnou podpůrnou léčbou.

Poruchy jater a žlučových cest

Po uvedení infliximabu na trh byly pozorovány případy žloutenky a neinfekční hepatitidy, některé s rysy autoimunitní hepatitidy. Vyskytly se ojedinělé případy jaterního selhání, které měly za následek transplantaci jater nebo úmrtí. U pacientů s příznaky nebo známkami jaterní dysfunkce by měl být zhodnocen průkaz jaterního poškození. Jestliže se objeví žloutenka a/nebo zvýšení ALT ≥ 5 krát horní

limit normálního rozmezí, je třeba přerušit podávání infliximabu a zajistit pečlivé vyšetření abnormality.

Současné podávání TNF-alfa inhibitoru a anakinry

V klinických studiích se současným užíváním anakinry a jiné TNF α -blokující látky etanerceptu byly zjištěny závažné infekce a neutropenie, bez přídavného klinického přínosu ve srovnání s etanerceptem samotným. Vzhledem k povaze nežádoucích účinků, pozorovaných při kombinované léčbě etanerceptu a anakinry, mohou být podobné toxicity také výsledkem kombinace anakinry a ostatních TNF α -blokujících látek. Proto se kombinace infliximabu a anakinry nedoporučuje.

Současné podávání TNF-alfa inhibitoru a abataceptu

Současné podávání TNF-antagonistů a abataceptu bylo v klinických studiích spojeno se zvýšeným rizikem infekcí, včetně závažných infekcí, v porovnání s TNF-antagonisty samotnými, bez zvýšeného klinického prospěchu. Kombinace infliximabu a abataceptu se nedoporučuje.

Současné podávání s jinou biologickou léčbou

Informace týkající se současného podávání infliximabu s jinou biologickou léčbou používanou k léčbě stejných stavů jako infliximab jsou nedostatečné. Současné používání infliximabu s těmito biologiky se nedoporučuje vzhledem k možnosti zvýšeného rizika infekce a dalších potenciálních farmakologických interakcí.

Změna mezi biologickými DMARD

Pokud je u pacienta změněna léčba z jedné biologické látky na jinou, je nutná zvýšená opatrnost a pacienti musí být i nadále monitorováni, jelikož překrývající se biologická aktivita může dále zvyšovat riziko výskytu nežádoucích účinků, včetně infekce.

Vakcinace

Pokud je to možné, doporučuje se, aby byli všichni pacienti proočkováni v souladu se současnými pokyny k očkování před zahájením léčby přípravkem Inflectra. Pacienti léčení infliximabem mohou podstoupit souběžné očkování, kromě očkování živými vakcínami (viz body 4.5 a 4.6).

V podskupině 90 dospělých pacientů s revmatoidní artritidou ze studie ASPIRE došlo k účinnému dvojnásobnému zvýšení titrů na polyvalentní pneumokokovou vakcínu s podobným rozčleněním v každé skupině (metotrexát plus: placebo [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] nebo 6 mg/kg infliximabu [n = 46]), což naznačuje, že infliximab neinterferoval s humorální imunitní odpovědí nezávisle na T-buňkách. Nicméně studie z publikované literatury týkající se různých indikací (např. revmatoidní artritida, psoriáza, Crohnova choroba) naznačují, že neživá očkovací séra přijatá během léčby anti-TNF terapií, včetně infliximabu, mohou vyvolat nižší imunitní odpověď než u pacientů, kteří nedostávali anti-TNF léčbu.

Živé vakcíny/terapeutické infekční agens

U pacientů, léčených anti-TNF, jsou k dispozici omezené údaje týkající se odpovědi na očkování živými vakcínami nebo sekundárního přenosu infekce živými vakcínami. Použití živých vakcín může způsobit klinické infekce, včetně diseminovaných infekcí. Současné podávání živých vakcín s infliximabem se nedoporučuje.

U kojenců, kteří byli *in utero* vystaveni infliximabu bylo po podání BCG vakcíny po narození hlášeno úmrtí způsobené diseminovanou infekcí Bacillus Calmette-Guérin (BCG). U kojenců, kteří byli *in utero* vystaveni infliximabu, se po narození doporučuje počkat alespoň 6 měsíců před podáním živých vakcín. (viz bod 4.6).

Další použití terapeutických infekčních agens, jako jsou živé atenuované bakterie (např. instilace BCG do močového měchýře při léčbě rakoviny), by mohlo způsobit klinické infekce, včetně diseminovaných infekcí. Nedoporučuje se podávat terapeutické infekční agens současně s infliximabem.

Autoimunní procesy

Relativní deficit TNF α způsobený anti-TNF terapií může vést k iniciaci autoimunitního procesu. Pokud se u nemocného po léčbě infliximabem objeví příznaky, které svědčí pro lupus-like syndrom a pacient má pozitivní protilátky proti dvouvláknové DNA, další léčba infliximabem nesmí být podávána (viz bod 4.8).

Neurologické příhody

Používání TNF blokujících látek, včetně infliximabu, bylo spojeno s případy vzniku nebo exacerbací klinických symptomů a/nebo radiografického nálezu demyelinizačních poruch centrálního nervového systému, včetně sklerózy multiplex, a periferních demyelinizačních poruch, včetně Guillain-Barré syndromu. U pacientů s preexistujícími nebo nedávno vzniklými demyelinizačními poruchami, je nutné pečlivě zvážit prospěch a riziko anti-TNF terapie před zahájením léčby infliximabem. Jestliže se tyto poruchy rozvinou, je nutné zvážit přerušování léčby infliximabem.

Malignity a lymfoproliferativní poruchy

V kontrolovaných klinických studiích s látkami blokujícími TNF, bylo pozorováno více případů malignit včetně lymfomu u pacientů, kteří dostávali TNF blokátor ve srovnání s kontrolními pacienty. V průběhu klinických studií infliximabu u všech schválených indikací byl výskyt lymfomu u pacientů léčených infliximabem vyšší, než se očekávalo pro běžnou populaci, výskyt lymfomu byl však vzácný. V postmarketingovém sledování byly u pacientů léčených antagonisty TNF hlášeny případy leukemie. Existuje zvýšená možnost rizika lymfomu a leukemie u pacientů s revmatoidní artritidou, kteří trpí dlouhotrvajícím, vysoce aktivním, zánětlivým onemocněním, které komplikuje posouzení rizika.

V explorativní klinické studii hodnotící použití infliximabu u pacientů se středně závažnou až těžkou chronickou obstrukční plicní chorobou (CHOPN) bylo ve skupině pacientů léčených infliximabem v porovnání s kontrolní skupinou pacientů hlášeno větší množství malignit. Všichni pacienti měli anamnézu těžkého kuřáctví. Mělo by se dbát zvýšené opatrnosti při zvažování léčby u pacientů s vyšším rizikem malignity v důsledku těžkého kuřáctví.

Při současných znalostech nelze vyloučit možné riziko vývoje lymfomů a ostatních malignit u pacientů léčených látkami blokujícími TNF (viz bod 4.8). Obezřetně je třeba postupovat při léčbě TNF blokátorem u pacientů s nádorovým onemocněním v anamnéze nebo při zvažování pokračování léčby u pacientů, u nichž se nádorové onemocnění objevilo.

Opatrnosti je též zapotřebí u pacientů s psoriázou a anamnézou extenzivní imunosupresivní terapie nebo dlouhodobé léčby PUVA.

Malignity, některé fatální, byly hlášeny v postmarketingovém sledování u dětí, dospívajících a mladých dospělých (až do 22 let věku), kteří byli léčeni látkami blokujícími TNF (začátek léčby \leq 18 let věku), včetně infliximabu. Přibližně polovina případů byly lymfomy. Ostatní případy představovaly různorodé druhy malignit a zahrnovaly vzácné malignity obvykle spojené s imunosupresí. Riziko rozvoje malignit u pacientů léčených TNF blokátory nelze vyloučit.

U pacientů léčených blokátory TNF včetně infliximabu byly v období po uvedení přípravku na trh hlášeny případy hepatosplenického T-buněčného lymfomu (HSTCL). Tento vzácný typ T-buněčného lymfomu se vyznačuje velmi agresivním průběhem onemocnění a obvykle bývá fatální. Téměř všichni pacienti byli současně s blokátorem TNF nebo těsně před jeho nasazením léčeni AZA nebo 6-MP. Velká většina případů tohoto onemocnění v souvislosti s infliximabem se vyskytla u pacientů s Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou a většina z nich byla hlášena u adolescentů nebo

mladých dospělých mužů. Mělo by se pečlivě zvážit potenciální riziko kombinace AZA či 6-MP s infliximabem. Riziko rozvoje hepatosplenického T-buněčného lymfomu u pacientů léčených infliximabem nemůže být vyloučeno (viz bod 4.8).

U pacientů, kteří byli léčeni látkami blokujícími TNF včetně infliximabu byl hlášen výskyt melanomu a karcinomu Merkelových buněk (viz bod 4.8). Doporučuje se pravidelné kožní vyšetření, zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro vznik rakoviny kůže.

Retrospektivní populační kohortová studie využívající údaje ze švédských národních zdravotních registrů zjistila zvýšenou incidenci karcinomu děložního krčku u žen s revmatoidní artritidou léčených infliximabem ve srovnání s pacientkami dosud neléčenými biologickou léčbou nebo běžnou populací, včetně žen starších 60 let. U žen léčených infliximabem se musí pokračovat v pravidelném screeningu včetně pacientek starších 60 let.

Všichni pacienti s ulcerózní kolitidou, kteří mají zvýšené riziko dysplazie nebo karcinomu tlustého střeva (například pacienti s dlouhodobou ulcerózní kolitidou nebo primární sklerotizující cholangitidou) nebo pacienti s anamnézou dysplazie či karcinomu tlustého střeva, by měli být v pravidelných intervalech před zahájením léčby a v průběhu onemocnění vyšetřeni. Toto vyšetření by mělo zahrnovat kolonoskopii a biopsii podle místních doporučení. Současné údaje nenaznačují, zda léčba infliximabem ovlivňuje riziko vývoje dysplazie nebo karcinomu tlustého střeva.

Jelikož možnost zvýšeného rizika vývoje karcinomu u pacientů léčených infliximabem s nově diagnostikovanou dysplazií není stanovena, rizika a přínosy pokračující léčby pro jednotlivé pacienty musí být klinickým lékařem pečlivě zhodnoceny.

Srdeční selhání

Infliximab by měl být podáván s opatrností u pacientů s mírným srdečním selháním (NYHA třída I/II). Pacienti by měli být pečlivě monitorováni a léčba infliximabem nesmí pokračovat u pacientů, u kterých se rozvinuly nové nebo zhoršily původní příznaky srdečního selhání (viz body 4.3 a 4.8).

Hematologické reakce

U pacientů, kterým byly podávány blokátory TNF, včetně infliximabu, byla hlášena pancytopenie, leukopenie, neutropenie a trombocytopenie. Všichni pacienti by měli být poučeni, aby okamžitě vyhledali lékařskou péči, jestliže se u nich objeví známky nebo příznaky připomínající krevní dyskrázii (např. perzistující horečka, podlitiny, krvácení, bledost). Přerušeni léčby infliximabem by se mělo zvážit u pacientů s potvrzenými významnými hematologickými abnormalitami.

Ostatní

Zkušenosti s posouzením bezpečnosti léčby infliximabem u pacientů, kteří podstoupili chirurgické výkony, včetně arthroplastiky, jsou omezené. Při plánování chirurgického výkonu je třeba vzít v úvahu dlouhý poločas eliminace infliximabu. Pacient léčený infliximabem, u kterého je potřeba provést chirurgický výkon, musí být pečlivě monitorován na výskyt infekcí a musí být provedena příslušná opatření.

Nedostatečná reakce na léčbu Crohnovy choroby může signalizovat přítomnost fixní fibrotické striktury, která může vyžadovat chirurgickou léčbu. Není žádný důkaz o tom, že infliximab zhoršuje nebo vyvolává fibrotické striktury.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a starších léčených infliximabem byl výskyt závažných infekcí vyšší než u pacientů mladších 65 let. Některé případy byly fatální. Při léčbě starších pacientů je třeba věnovat

zvláštní pozornost riziku infekcí (viz bod 4.8).

Pediatrická populace

Infekce

V klinických studiích byly infekce u populací pediatrických pacientů hlášeny častěji než u populací dospělých pacientů (viz bod 4.8).

Vakcinace

U pediatrických pacientů se před zahájením léčby infliximabem doporučuje, pokud možno, provést všechny vakcinace podle současných směrnic o očkování. Pediatrickí pacienti na infliximabu mohou podstoupit souběžné očkování, kromě očkování živými vakcínami (viz body 4.5 a 4.6).

Malignity a lymfoproliferativní poruchy

Malignity, některé fatální, byly hlášeny v postmarketingovém sledování u dětí, dospívajících a mladých dospělých (až do 22 let věku), kteří byli léčeni látkami blokujícími TNF (začátek léčby ≤ 18 let věku), včetně infliximabu. Přibližně polovina případů byly lymfomy. Ostatní případy představovaly různorodé druhy malignit a zahrnovaly vzácné malignity obvykle spojené s imunosupresí. Riziko rozvoje malignit u dětí a dospívajících léčených TNF blokátory nelze vyloučit.

U pacientů léčených blokátory TNF včetně infliximabu byly v období po uvedení přípravku na trh hlášeny případy hepatosplenického T-buněčného lymfomu. Tento vzácný typ T-buněčného lymfomu se vyznačuje velmi agresivním průběhem onemocnění a obvykle bývá fatální. Téměř všichni pacienti byli současně s blokátorem TNF nebo těsně před jeho nasazením léčeni AZA nebo 6-MP. Velká většina případů tohoto onemocnění v souvislosti s infliximabem se vyskytla u pacientů s Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou a většina z nich byla hlášena u adolescentů nebo mladých dospělých mužů. Mělo by se pečlivě zvážit potenciální riziko kombinace AZA či 6-MP s infliximabem. Riziko rozvoje hepatosplenického T-buněčného lymfomu u pacientů léčených infliximabem nemůže být vyloučeno (viz body 4.8).

Obsah sodíku

Přípravek Inflectra obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Přípravek Inflectra se však ředí roztokem chloridu sodného na infuzi 9 mg/ml (0,9%). U pacientů na dietě s kontrolovaným obsahem sodíku je toto třeba brát v potaz (viz bod 6.6).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

U pacientů s revmatoidní artritidou, psoriatickou artritidou a Crohnovou chorobou se ukazuje, že současné podávání methotrexátu a ostatních imunomodulátorů redukuje tvorbu protilátek proti infliximabu a zvyšuje plasmatickou koncentraci infliximabu. Nicméně výsledky nejsou jisté, vzhledem k nedostatečným metodám, používaným ke stanovení infliximabu v séru a protilátek proti infliximabu.

Kortikosteroidy nejeví klinicky významný vliv na farmakokinetiku infliximabu.

Kombinace infliximabu s jinou biologickou léčbou používanou k léčbě stejných stavů jako infliximab, včetně anakinry a abataceptu, se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Současně s infliximabem se nedoporučuje aplikovat živé vakcíny. Také se nedoporučuje podávat živé vakcíny kojencům po *in utero* expozici infliximabu po dobu alespoň 6 měsíců po narození (viz bod 4.4).

Nedoporučuje se podávat terapeutická infekční agens současně s infliximabem (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají zvážit užívání adekvátní antikoncepce k zábraně otěhotnění a v jejím užívání pokračovat nejméně 6 měsíců po poslední kúře infliximabem.

Těhotenství

Nevelký počet prospektivně shromážděných těhotenství vystavených infliximabu se známými výsledky, včetně přibližně 1 100 těhotenství vystavených působení během prvního trimestru, nenaznačuje zvýšenou četnost malformací u novorozenců.

Na základě výsledků observační studie ze severní Evropy u žen vystavených působení infliximabu v průběhu těhotenství (s nebo bez imunomodulátorů/kortikosteroidů, 270 těhotenství) ve srovnání s ženami vystavenými pouze imunomodulátorům a/nebo kortikosteroidům (6400 těhotenství) byly pozorovány zvýšené riziko (OR, 95% CI; p-value) pro císařský řez (1,50, 1,14-1,96; p = 0,0032), předčasné narození dítěte (1,48, 1,05-2,09; p = 0,024), nízký gestační věk (2,79, 1,54-5,04; p = 0,0007), a nízká porodní váha (2,03, 1,14-2,94; p = 0,0002). Potenciální přínos expozice infliximabem a/nebo závažnost základního onemocnění ve vztahu k těmto výsledkům zůstávají nejasné.

Vzhledem k jeho inhibici TNF_{α} může podávání infliximabu v průběhu těhotenství ovlivnit normální imunitní reakce u novorozeného dítěte. Ve studii toxických účinků na normální vývoj u myši za užití analogické protilátky selektivně inhibující funkční aktivitu myšního TNF_{α} nebyla zjištěna toxicita pro matku ani žádné embryotoxické ani teratogenní účinky (viz bod 5.3).

Dostupná klinická zkušenost je omezená. Infliximab má být v průběhu těhotenství používán pouze, pokud je to zcela nezbytné.

Infliximab prochází placentou a byl detekován v séru kojenců po dobu až 6 měsíců od narození. U kojenců, kteří byli *in utero* vystaveni infliximabu, může být zvýšené riziko infekce, včetně závažných diseminovaných infekcí, které mohou být fatální. Nedoporučuje se podávání živých vakcín (např. BCG vakcína) kojencům vystavených *in utero* infliximabu po dobu alespoň 6 měsíců po narození (viz body 4.4 a 4.5). Byly také hlášeny případy agranulocytózy (viz bod 4.8).

Kojení

Není známo, zda se infliximab vylučuje do mateřského mléka ani, zda je po požití systémově resorbován. Vzhledem k tomu, že lidské imunoglobuliny se do mateřského mléka vylučují, nesmějí ženy kojit minimálně po dobu 6 měsíců po ukončení léčby infliximabem.

Fertilita

Preklinická data jsou nedostatečná, aby mohl být učiněn závěr o účincích infliximabu na fertilitu a na celkovou reprodukční funkci (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Inflectra má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání infliximabu se mohou objevit závratě (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v klinických studiích byla infekce horních cest dýchacích, vyskytující se u 25,3 % pacientů léčených infliximabem ve srovnání s 16,5 % pacientů v kontrolní skupině. Nejzávažnější nežádoucí účinky spojené s užíváním blokátorů TNF, které byly u infliximabu hlášeny, zahrnují reaktivaci HBV, CHF (městnavé srdeční selhání), závažné infekce (včetně sepse, oportunní infekce a TBC), sérovou nemoc (opožděná hypersenzitivní reakce), hematologické reakce, systémový lupus erythematosus/lupus-like syndrom, demyelinizační poruchy, hepatobiliární příhody, lymfom, HSTCL, leukemii, karcinom Merkelových buněk, melanom, pediatrické malignity, sarkoidózu/reakci podobnou sarkoidóze (sarkoid-like reakce), intestinální nebo perianální absces (u Crohnovy choroby) a závažné infuzní reakce (viz bod 4.4).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 1 vyjmenovává nežádoucí účinky založené na zkušenosti z klinických studií i nežádoucí účinky, některé s fatálními následky, hlášené po uvedení přípravku na trh. V rámci tříd orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedené podle popisu frekvence výskytu v následujících kategoriích: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé frekvenční skupině jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1

Nežádoucí účinky v klinických studiích a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh

<i>Infekce a infestace</i>	
Velmi časté:	Virové infekce (např. chřipková onemocnění, infekce virem herpes simplex).
Časté:	Bakteriální infekce (např. sepse, celulitida, abscesy).
Méně časté:	Tuberkulóza, plísnivé infekce, (např. kandidóza, onychomykóza).
Vzácné:	Meningitida, oportunní infekce (jako invazivní mykotické infekce [pneumocystóza, histoplazmóza, aspergilóza, kokcidiomykóza, kryptokokóza, blastomykóza], bakteriální infekce [atypické mykobakteriální, listerióza, salmonelóza] a virové infekce [cytomegalovirus]), parazitární infekce, reaktivace hepatitidy B.
Není známo:	Průlomová infekce (po expozici infliximabu <i>in utero</i>)*
<i>Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</i>	
Vzácné:	Lymfom, ne Hodgkinův lymfom, Hodgkinova choroba, leukemie, melanom, karcinom děložního krčku.
Není známo:	Hepatosplenický T-lymfom (primárně u adolescentů a mladých dospělých mužů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou), karcinom Merkelových buněk.
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	
Časté:	Neutropenie, leukopenie, anemie, lymfadenopatie.
Méně časté:	Trombocytopenie, lymfopenie, lymfocytóza.
Vzácné:	Agranulocytóza (včetně kojenců exponovaných infliximabu <i>in utero</i>), trombotická trombocytopenická purpura, pancytopenie, hemolytická anemie, idiopatická trombocytopenická purpura.
<i>Poruchy imunitního systému</i>	
Časté:	Alergický respirační příznak.
Méně časté:	Anafylaktická reakce, lupus-like syndrom, sérová nemoc nebo reakce podobná sérové nemoci (serum sickness-like reakce).
Vzácné:	Anafylaktický šok, vaskulitida, reakce podobná sarkoidóze (sarkoid-like reakce).

<i>Psychiatrické poruchy</i>	
Časté:	Deprese, insomnie.
Méně časté:	Amnézie, agitace, zmatenost, somnolence, nervozita.
Vzácné:	Apatie.
<i>Poruchy nervového systému</i>	
Velmi časté:	Bolest hlavy.
Časté:	Vertigo, závrať, hypestezie, parestezie.
Méně časté:	Záchvaty, neuropatie.
Vzácné:	Transverzní myelitida, demyelinizační poruchy centrálního nervového systému (sclerosis multiplex-jako celkové onemocnění a neuritida optiku), periferní demyelinizační poruchy (například Gullain-Barré syndrom, chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie a multifokální motorická neuropatie).
<i>Poruchy oka</i>	
Časté:	Konjunktivitida.
Méně časté:	Keratitida, periorbitální edém, hordeolum.
Vzácné:	Endoftalmitida.
Není známo:	Dočasná ztráta zraku vyskytující se během nebo do 2 hodin po infuzi.
<i>Srdeční poruchy</i>	
Časté:	Tachykardie, palpitace.
Méně časté:	Srdeční selhání (nově vzniklé nebo jeho zhoršení), arytmie, synkopa, bradykardie.
Vzácné:	Cyanóza, perikardiální efuze.
Není známo:	Myokardiální ischemie/myokardiální infarkt.
<i>Cévní poruchy</i>	
Časté:	Hypotenze, hypertenze, ekchymóza, nával, zrudnutí.
Méně časté:	Periferní ischemie, tromboflebitida, hematom.
Vzácné:	Oběhové selhání, petechie, vazospasmus.
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	
Velmi časté:	Infekce horních cest dýchacích, sinusitida.
Časté:	Infekce dolních cest dýchacích (např. bronchitida, pneumonie), dyspnoe, epistaxe.
Méně časté:	Plicní edém, bronchospasmus, pleuritida, pleurální efuze.
Vzácné:	Intersticiální onemocnění plic (včetně rychle progredujícího onemocnění, pulmonární fibrózy a pneumonitidy).
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	
Velmi časté:	Bolest břicha, nauzea.
Časté:	Gastrointestinální krvácení, průjem, dyspepsie, gastroezofageální reflux, obstipace.
Méně časté:	Intestinální perforace, intestinální stenóza, divertikulitida, pankreatitida, cheilitida.
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i>	
Časté:	Abnormální funkce jater, zvýšené aminotransferázy.
Méně časté:	Hepatitida, hepatocelulární poškození, cholecystitida.
Vzácné:	Autoimunitní hepatitida, žloutenka.
Není známo:	Jaterní selhání.

<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	
Časté:	Nově vzniklá psoriáza nebo její zhoršení, včetně pustulózní psoriázy (primárně dlaní a plosky nohou), urtikarie, exantém, pruritus, hyperhidróza, suchost kůže, plísňová dermatitida, ekzém, alopecie.
Méně časté:	Bulózní erupce, seborrhoea, rosacea, kožní papilom, hyperkeratóza, abnormální kožní pigmentace.
Vzácné:	Toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, furunkulóza, lineární IgA bulózní dermatóza (LABD).
Není známo:	Zhoršení příznaků dermatomyozitidy.
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	
Časté:	Artralgie, myalgie, bolest zad.
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	
Časté:	Infekce močových cest.
Méně časté:	Pyelonefritida.
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	
Méně časté:	Vaginitida.
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	
Velmi časté:	Reakce spojená s infuzí, bolest.
Časté:	Bolest na prsou, únava, horečka, reakce v místě vpichu injekce, zimnice, edém.
Méně časté:	Zhoršené hojení.
Vzácné:	Granulomatózní léze.
<i>Vyšetření</i>	
Méně časté:	Pozitivní autoprotilátka.
Vzácné:	Abnormální faktor komplementu.

* Včetně boviní tuberkulózy (diseminovaná BCG infekce), viz bod 4.4

Reakce v souvislosti s infuzemi

Reakce v souvislosti s infuzí byla definována v klinických studiích jako nežádoucí účinek objevující se během infuze nebo během 1 hodiny po ukončení infuze. V klinických studiích fáze III byly reakce na infuze zaznamenány přibližně u 18 % pacientů léčených infliximabem a přibližně u 5 % pacientů z placebové skupiny. Celkově zaznamenal reakci na infuzi vyšší podíl pacientů užívajících monoterapii infliximabem v porovnání s pacienty užívajícími infliximab spolu s imunomodulací. Přibližně u 3 % pacientů byla léčba kvůli reakci na infuzi přerušena a k úpravě došlo u všech pacientů buď s následnou léčbou, nebo bez ní. Z pacientů léčených infliximabem, u kterých došlo k reakci na infuzi v průběhu indukčního období trvajícího až do 6. týdne, zaznamenalo 27 % reakci na infuzi v průběhu udržovacího období, tj. od 7. týdne až do 54. týdne. Z pacientů, u kterých nedošlo v průběhu indukčního období k reakci na infuzi, zaznamenalo reakci na infuzi v průběhu udržovacího období 9 %.

V klinickém hodnocení u pacientů s revmatoidní artritidou (ASPIRE) se měly infuze podávat po dobu 2 hodin, pokud jde o první 3 infuze. U pacientů, u kterých se nevyskytly závažné reakce na infuzi, mohla být doba trvání dalších infuzí zkrácena na nejméně 40 minut. V tomto klinickém hodnocení obdrželo šedesát šest procent pacientů (686 z 1 040) alespoň jednu zkrácenou infuzi v trvání 90 minut či méně a 44 % pacientů (454 z 1 040) alespoň jednu zkrácenou infuzi v trvání 60 minut či méně. U pacientů léčených infliximabem, kteří obdrželi alespoň jednu zkrácenou infuzi, se vyskytly reakce spojené s infuzí v 15 % případů a závažné reakce spojené s infuzí se vyskytly v 0,4 % případů.

V klinickém hodnocení pacientů s Crohnovou chorobou (SONIC) se reakce spojené s infuzí objevily u 16,6 % (27/163) pacientů léčených infliximabem v monoterapii, u 5 % (9/179) pacientů užívajících infliximab v kombinaci s AZA a u 5,6 % (9/161) pacientů užívajících AZA v monoterapii. Jedna závažná reakce spojená s infuzí (< 1 %) se objevila u pacienta s monoterapií infliximabem.

Po uvedení na trh byly s podáváním infliximabu spojeny případy reakcí podobných anafylaktickým, včetně laryngeálního/faryngeálního otoku a závažného bronchospazmu, a záchvaty křečí (viz bod 4.4). Byly hlášeny případy dočasné ztráty zraku vyskytující se během infuze nebo do dvou hodin po infuzi infliximabu. Byly také hlášeny případy (některé smrtelné) myokardiální ischemie/infarktu a arytmie, některé v těsné časové spojitosti s infuzí infliximabu.

Reakce na infuzi po opětovném podání infliximabu

Bylo navrženo klinické hodnocení u pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou k posouzení účinnosti a bezpečnosti dlouhodobé udržovací léčby ve srovnání s opětovnou léčbou indukčním režimem infliximabu (maximum čtyř infuzí v týdnu 0, ve 2., 6. a 14. týdnu) po vzplanutí onemocnění. Pacienti neužívali žádnou souběžnou imunosupresivní léčbu. V rameni s opětovnou léčbou došlo u 4 % pacientů (8/219) k závažné reakci na infuzi, oproti < 1 % pacientů (1/222) na udržovací léčbě. Většina závažných reakcí na infuzi se objevila během druhé infuze ve 2. týdnu. Interval mezi poslední udržovací dávkou a první reindukční dávkou byl v rozmezí od 35 do 231 dní. Příznaky zahrnovaly mimo jiné dušnost, kopřivku, otok obličeje a hypotenzi. Ve všech případech byla léčba infliximabem přerušena a/nebo byla zahájena jiná terapie, s úplným vymizením známek a příznaků.

Opožděná hypersenzitivita

V klinických studiích byly opožděné hypersenzitivní reakce méně časté a vyskytly se po intervalu bez léčby infliximabem kratším než 1 rok. Ve studiích zaměřených na psoriázu se časně v průběhu léčby objevovaly reakce opožděné hypersenzitivity. Známky a příznaky zahrnovaly myalgii a/nebo altralgiu s horečkou a/nebo vyrážkou, u některých pacientů s výskytem svědění, otoku obličeje, rukou nebo rtů, dysfagie, kopřivky, bolesti v krku a bolesti hlavy.

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o incidenci opožděných hypersenzitivních reakcí po intervalu bez léčby infliximabem delším než 1 rok, ale omezená data z klinických studií nasvědčují zvýšenému riziku opožděné hypersenzitivity s prodlužujícím se intervalem bez léčby infliximabem (viz bod 4.4).

V jednorocní klinické studii s opětovanými infuzemi pacientům s Crohnovou chorobou (studie ACCENT 1) byla incidence reakcí podobných sérové nemoci (serum sickness-like) 2,4 %.

Imunogenita

Pacienti, u kterých se vyvinuly protilátky na infliximab, byli s větší pravděpodobností (přibližně 2-3 krát) náchylní k vyvinutí reakcí spojených s infuzí ve srovnání s pacienty negativními. Ukazuje se, že současné použití imunosupresivních látek redukuje frekvenci reakcí spojených s infuzí.

V klinických studiích, ve kterých byly aplikovány jednorázové nebo opakované dávky infliximabu v rozmezí 1 až 20 mg/kg, byly zjištěny protilátky na infliximab u 14 % pacientů léčených různými imunosupresivy, a u 24 % pacientů bez imunosupresivní léčby. U pacientů s revmatoidní artritidou, kteří dostávali opakovanou dávku methotrexátu v doporučeném dávkovacím režimu, se vyvinuly protilátky proti infliximabu u 8 % pacientů. U pacientů trpících psoriatickou artritidou, kterým bylo podáváno 5 mg/kg s i bez methotrexátu, byl výskyt protilátek zaznamenán u 15 % pacientů (protilátky se objevily celkem u 4 % pacientů původně léčených methotrexátem a 26 % pacientů původně neléčených methotrexátem). U pacientů s Crohnovou chorobou, kteří podstoupili udržovací léčbu, se protilátky proti infliximabu vyvinuly přibližně u 3,3 % pacientů užívajících imunosupresiva a u 13,3 % pacientů, kteří imunosupresiva neužívali. Incidence protilátek je 2-3 krát vyšší u pacientů léčených epizodicky. Vzhledem k metodologickým nedostatkům nebylo možno na základě negativního výsledku vyšetření vyloučit přítomnost protilátek na infliximab. U některých pacientů s vysokým titrem protilátek na infliximab byla prokázána snížená účinnost léčby. U pacientů s psoriázou léčených infliximabem v udržovacím režimu bez současné přítomnosti imunomodulátorů došlo přibližně ve 28 % k tvorbě protilátek proti infliximabu (viz bod 4.4: „Infuzní reakce a hypersenzitivita“).

Infekce

U pacientů léčených infliximabem byl zaznamenán výskyt tuberkulózy, bakteriálních infekcí včetně sepse a pneumonie, invazivních mykotických, virových a dalších oportunních infekcí. Některé z těchto infekcí byly fatální; nejčastěji hlášené oportunní infekce s poměrem mortality > 5 % zahrnují pneumocystózu, kandidózu, listeriózu a aspergilózu (viz bod 4.4).

V klinických studiích bylo 36 % pacientů léčených infliximabem léčeno na infekční komplikace ve srovnání s 25 % pacientů ze skupiny placebové.

V klinických studiích revmatoidní artritidy byla incidence závažných infekcí včetně pneumonie vyšší ve skupině pacientů léčených infliximabem a methotrexátem ve srovnání se skupinou léčenou samotným methotrexátem, zvláště při dávkách 6 mg/kg nebo vyšších (viz bod 4.4).

Ve spontánních hlášeních po uvedení přípravku na trh jsou infekce nejčastějším závažným nežádoucím účinkem. Některé případy končily fatálně. Téměř 50 % hlášených úmrtí bylo spojeno s infekcí. Byly hlášeny případy tuberkulózy, někdy fatální, včetně miliární tuberkulózy a extrapulmonální tuberkulózy (viz bod 4.4).

Malignity a lymfoproliferativní poruchy

V klinických studiích s infliximabem, v rámci nichž bylo léčeno 5 780 pacientů, reprezentujících 5 494 paciento-roků se vyskytlo 5 případů lymfomů a 26 jiných malignit ve srovnání se žádným lymfomem a jednou malignitou jiného typu v placebové skupině o 1 600 pacientech, reprezentující 941 paciento-roků.

V dlouhodobém sledování bezpečnosti klinických studií s infliximabem v trvání až 5 let, reprezentujících 6 234 paciento-roků (3 210 pacientů) bylo hlášeno 5 případů lymfomů a 38 malignit jiného typu.

Po uvedení na trh byly také hlášeny případy malignit, včetně lymfomu (viz bod 4.4).

V explorativní klinické studii zahrnující pacienty se středně závažnou až těžkou CHOPN, kteří byli buď současnými, nebo bývalými kuřáky, bylo 157 dospělých pacientů léčeno infliximabem v dávkách podobných dávkám užívaným u revmatoidní artritidy a Crohnovy choroby. U devíti z těchto pacientů se objevily malignity, včetně 1 lymfomu. Medián dalšího sledování byl 0,8 roku (incidence 5,7 % [95 % CI 2,65 %-10,6 %]). Mezi 77 kontrolními pacienty byl hlášen jeden případ malignity (medián sledování byl 0,8 roku; incidence 1,3 % [95 % CI 0,03 %-7,0 %]). Většina malignit se objevila v plicích, hlavě nebo krku.

Retrospektivní populační kohortová studie zjistila zvýšenou incidenci karcinomu děložního krčku u žen s revmatoidní artritidou léčených infliximabem ve srovnání s pacientkami dosud neléčenými biologickou léčbou nebo běžnou populací, včetně žen starších 60 let (viz bod 4.4).

Kromě toho byly u pacientů léčených infliximabem po uvedení na trh hlášeny případy hepatosplenického T-bunčného lymfomu, přičemž velká většina případů se objevila u pacientů s Crohnovou a ulcerózní kolitidou, z nichž většina byli adolescenti nebo mladí dospělí muži (viz bod 4.4).

Srdeční selhání

Ve studii Fáze II, provedené za účelem zhodnocení infliximabu u CHF, byla pozorována vyšší incidence mortality způsobená zhoršením srdečního selhání u pacientů léčených infliximabem, zvláště u těch, kteří byli léčeni vyšší dávkou 10 mg/kg (tj. dvojnásobek maximální schválené dávky). V této studii byla skupina 150 pacientů s NYHA třídy III-IV CHF (ejekce levé ventrikulární frakce \leq 35 %) léčena třemi infuzemi infliximabu 5 mg/kg, 10 mg/kg nebo placebem po dobu 6 týdnů. Za 38 týdnů

zemřelo 9 ze 101 pacientů léčených infliximabem (2 při 5 mg/kg a 7 při 10 mg/kg) ve srovnání s jedním úmrtím ze 49 pacientů, kteří dostávali placebo.

V hlášeníh po uvedení na trh byly u pacientů užívajících infliximab případy zhoršení srdečního selhání, s identifikovatelnými urychlujícími faktory nebo bez nich. Po uvedení na trh byla také hlášení nově vzniklých srdečních selhání, včetně srdečního selhání u pacientů bez preexistujícího kardiovaskulárního onemocnění. Někteří z těchto pacientů měli méně než 50 let.

Poruchy jater a žlučových cest

V klinických studiích bylo u pacientů, kteří dostávali infliximab, pozorováno mírné nebo střední zvýšení ALT a AST bez progresy k závažnému poškození jater. Bylo pozorováno zvýšení ALT ≥ 5 x horní limit normálního rozmezí (viz Tabulka 2). Zvýšení aminotransferáz bylo pozorováno (ALT častěji než AST) z větší části u pacientů léčených infliximabem než u kontrol, jak při podávání infliximabu jako monoterapie, tak při podávání v kombinaci s ostatními imunosupresivními látkami. Abnormality aminotransferáz byly většinou přechodné, u malého počtu pacientů se však vyskytlo déletrvající zvýšení. Obecně byli pacienti, u kterých se objevilo zvýšení ALT a AST, asymptomatictí a abnormality se zmenšily nebo byly odstraněny buď při pokračování nebo přerušení podávání infliximabu nebo modifikací doprovodné léčby. Při sledování po uvedení na trh byly hlášeny u pacientů, kteří dostávali infliximab, případy žloutenky a hepatitidy, některé s rysy autoimunitní hepatitidy (viz bod 4.4).

Tabulka 2
Podíl pacientů se zvýšenou aktivitou ALT v klinických studiích

Indikace	Počet pacientů ³		Průměrná doba sledování (týdny) ⁴		≥ 3 x horní limit normy		≥ 5 x horní limit normy	
	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab
Revmatoidní artritida ¹	375	1 087	58,1	58,3	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Crohnova choroba ²	324	1034	53,7	54,0	2,2 %	4,9 %	0,0 %	1,5 %
Crohnova choroba u dětí	neuplatňuje se	139	neuplatňuje se	53,0	neuplatňuje se	4,4 %	neuplatňuje se	1,5 %
Ulcerózní kolitida	242	482	30,1	30,8	1,2 %	2,5 %	0,4 %	0,6 %
Ulcerózní kolitida u dětí	neuplatňuje se	60	neuplatňuje se	49,4	neuplatňuje se	6,7 %	neuplatňuje se	1,7 %
Ankylozující spondylitida	76	275	24,1	101,9	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %
Psoriatická artritida	98	191	18,1	39,1	0,0 %	6,8 %	0,0 %	2,1 %
Psoriáza s plaky	281	1 175	16,1	50,1	0,4 %	7,7 %	0,0 %	3,4 %

- 1 Pacienti s placebem dostávali methotrexat, zatímco pacienti s infliximabem dostávali infliximab i methotrexat.
- 2 Pacienti s placebem ve 2 studiích fáze III Crohnovy choroby, ACCENT I a ACCENT II, dostávali úvodní dávku infliximabu 5 mg/kg na začátku studie a v udržovací fázi užívali placebo. Pacienti, kteří byli randomizováni do skupiny s placebem v udržovací fázi a pak zkříženi na infliximab, byli při analýze ALT zahrnuti do skupiny s infliximabem. Ve studii Crohnovy choroby fáze III, SONIC, dostali pacienti léčení placebem AZA 2,5 mg/kg/den jako aktivní kontrolu navíc k placebovým infuzím infliximabu.
- 3 Počet pacientů, u kterých byla hodnocena ALT.
- 4 Průměrná doba sledování se týká léčených pacientů.

Antinukleární protilátky (ANA)/protilátky proti dvouvláknové DNA (dsDNA)

V klinických studiích se přibližně u poloviny pacientů léčených infliximabem, kteří byli na začátku ANA negativní, vyvinula během studie pozitivita ANA ve srovnání přibližně s jednou pětinou pacientů léčených placebem. Protilátky proti dsDNA byly nově detekovány u přibližně 17 % pacientů léčených infliximabem ve srovnání s 0 % z placebem léčených pacientů. V posledním vyhodnocení 57 % pacientů léčených infliximabem zůstávalo proti dsDNA pozitivní. Nicméně zprávy o lupusu nebo lupus-like syndromu zůstávají méně časté (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Pacienti s juvenilní revmatoidní artritidou

Infliximab byl zkoumán v klinické studii se 120 pacienty (věkové rozmezí: 4-17 let) s aktivní juvenilní revmatoidní artritidou bez ohledu na léčbu methotrexátem. Pacienti obdrželi infliximab v dávce 3 nebo 6 mg/kg v 3 dávkovém indukčním režimu (0., 2. a 6. týden nebo 14., 16., 20. týden) následovaném udržovací léčbou podávanou každých 8 týdnů, v kombinaci s methotrexátem.

Reakce spojené s infuzí

Reakce spojené s infuzí se vyskytly u 35 % pacientů s juvenilní revmatoidní artritidou léčených infliximabem v dávce 3 mg/kg ve srovnání s 17,5 % pacientů léčených dávkou 6 mg/kg. Ve skupině léčené dávkou infliximabu 3 mg/kg byla u 4 ze 60 pacientů hlášena závažná reakce spojená s infuzí a ve 3 případech byla u pacientů hlášena možná anafylaktická reakce (z nichž 2 případy byly zařazeny mezi závažnými reakcemi spojenými s infuzí). Ve skupině léčené dávkou 6 mg/kg byla závažná reakce spojená s infuzí hlášena u 2 z 57 pacientů, přičemž v jednom případě se jednalo o potenciální anafylaktickou reakci (viz bod 4.4).

Imunogenita

Protilátky proti infliximabu se vytvořily u 38 % pacientů léčených dávkou 3 mg/kg v porovnání s 12 % pacientů léčených dávkou 6 mg/kg. V porovnání se skupinou léčenou dávkou 3 mg/kg byly titry protilátek výrazně vyšší, než tomu bylo u skupiny léčené dávkou 6 mg/kg.

Infekce

Infekce se vyskytla u 68 % (41/60) dětí léčených infliximabem v dávce 3 mg/kg po dobu 52 týdnů, u 65 % (37/57) dětí léčených dávkou 6 mg/kg po dobu 38 týdnů a u 47 % (28/60) dětí, jimž bylo podáváno placebo po dobu 14 týdnů (viz bod 4.4).

Pediatrickí pacienti s Crohnovou chorobou

Následující nežádoucí účinky byly ve studii REACH (viz bod 5.1) hlášeny častěji u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou než u dospělých pacientů s Crohnovou chorobou: anémie (10,7 %), krev ve stolici (9,7 %), leukopenie (8,7 %), zrudnutí (8,7 %), virové infekce (7,8 %), neutropenie (6,8 %), bakteriální infekce (5,8 %) a alergické reakce dýchacího traktu (5,8 %). Dále byly hlášeny zlomeniny kostí (6,8 %), kauzální spojitost však nebyla stanovena. Další zvláštní úvahy jsou rozebírány v dalším textu.

Reakce související s infuzí

Ve studii REACH došlo u celkem 17,5 % randomizovaných pacientů k 1 nebo více reakcím na infuzi. Nevyskytly se žádné závažné reakce na infuzi a 2 subjekty měly ve studii REACH nezávažné anafylaktické reakce.

Imunogenita

Protilátky proti infliximabu byly zjištěny u 3 (2,9 %) pediatrických pacientů.

Infekce

Ve studii REACH byly infekce zaznamenány u 56,3 % randomizovaných subjektů léčených infliximabem. Infekce byly hlášeny častěji u těch, kteří dostávali infuze v 8-týdenních intervalech,

oproti těm, kteří dostávali infuze ve 12-týdenních intervalech (73,6 %, respektive 38,0 %), přičemž závažné infekce byly hlášeny u 3 subjektů ve skupině s udržovací léčbou podávanou po 8 týdnech a u 4 subjektů ze skupiny s udržovací léčbou podávanou po 12 týdnech. Nejčastějšími hlášenými infekcemi byly infekce horních cest dýchacích a zánět hltnu, nejčastější hlášenou závažnou infekcí byl absces. Byly hlášeny tři případy pneumonie (1 závažný) a 2 případy pásového oparu (oba nezávažné).

Pediatrickí pacienti s ulcerózní kolitidou

Celkový výskyt nežádoucích účinků hlášených v klinických hodnoceních ulcerózní kolitidy u dětí (C0168T72) a ulcerózní kolitidy u dospělých (ACT 1 a ACT 2) byl konzistentní. V klinickém hodnocení C0168T72 mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky patřily infekce horních cest dýchacích, faryngitida, bolesti břicha, horečka a bolest hlavy. Nejčastější nežádoucí příhodou bylo zhoršení ulcerózní kolitidy, které bylo vyšší u pacientů s dávkovacím režimem každých 12 týdnů, než u pacientů s dávkovacím režimem každých 8 týdnů.

Reakce související s infúzí

Celkově se u 8 (13,3 %) z 60 léčených pacientů objevila jedna nebo více infuzních reakcí, 4 z 22 (18,2 %) se objevily ve skupině s udržovací léčbou podávanou v režimu po 8 týdnech a 3 z 23 (13,0 %) ve skupině s udržovací léčbou podávanou v režimu po 12 týdnech. Nebyly hlášeny žádné závažné reakce na infuzi. Všechny reakce na infuzi byly lehké nebo středně závažné.

Imunogenita

Protilátky proti infliximabu byly zjištěny u 4 (7,7 %) pacientů během 54 týdenního sledování.

Infekce

Infekce byly hlášeny u 31 (51,7 %) z 60 léčených pacientů v C0168T72 a 22 (36,7 %) pacientů vyžadovalo perorální nebo parenterální antimikrobiální léčbu. Poměr pacientů s infekcemi v C0168T72 byl podobný jako v klinickém hodnocení Crohnovy choroby u dětí (REACH), ale byl vyšší než v klinických hodnoceních ulcerózní kolitidy u dospělých (ACT 1 a ACT 2). Celková incidence infekcí v C0168T72 byla 13/22 (59 %) ve skupině s udržovací léčbou podávanou v režimu po 8 týdnech a 14/23 (60,9 %) ve skupině s udržovací léčbou podávanou v režimu po 12 týdnech. Infekce horních cest dýchacích (7/60 [12 %]) a faryngitida (5/60 [8 %]) byly nejčastěji hlášené systémové respirační infekce. Závažné infekce byly hlášeny u 12 % (7/60) ze všech léčených pacientů.

V této studii bylo více pacientů ve skupině 12 až 17 let věku, než ve skupině 6 až 11 let věku (45/60 [75,0 %]) vs. 15/60 [25,0 %]). I když jsou počty pacientů v jednotlivých podskupinách příliš malé na to, aby mohly být stanoveny závěry o vlivu věku na bezpečnost, byl zde vyšší poměr pacientů se závažnými nežádoucími účinky a ukončením léčby kvůli nežádoucím účinkům u mladší skupiny než u skupiny starší. Zatímco poměr pacientů s infekcemi byl také vyšší u mladší skupiny, u závažných infekcí byl poměr u těchto dvou skupin podobný. Celkový poměr nežádoucích účinků a reakcí na infuze byl mezi skupinami 6 až 11 let věku a 12 až 17 let věku podobný.

Zkušební po uvedení přípravku na trh

Spontánně hlášené závažné nežádoucí účinky infliximabu v pediatrické populaci po uvedení na trh zahrnovaly malignity včetně hepatosplenických T-buněčných lymfomů, přechodných abnormalit jaterních enzymů, lupus-like syndromů a pozitivních autoprotilátek (viz body 4.4 a 4.8).

Další zvláštní populace

Starší pacienti

V klinických studiích revmatoidní artritidy byl výskyt závažných infekcí vyšší u pacientů ve věku 65 let a starších léčených infliximabem + methotrexátem (11,3 %) než u pacientů mladších 65 let (4,6 %). U pacientů léčených samotným methotrexátem byl u pacientů ve věku 65 let a starších výskyt závažných infekcí 5,2 % oproti 2,7 % u pacientů mladších 65 let (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky přímo na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování. Po podání jednotlivých dávek ve výši až 20 mg/kg nebyl zjištěn toxický účinek.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF α),
ATC kód: L04AB02.

Inflextra je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

Mechanismus účinku

Infliximab je chimérická lidská-myší monoklonální protilátka, která se váže s vysokou afinitou na rozpustné a transmembránové formy TNF α , ale ne na lymfotoxin α (TNF β).

Farmakodynamické účinky

Infliximab inhibuje funkční aktivitu TNF α v širokém spektru *in vitro* biologických metodik. Infleximab zabraňoval vývoji polyartritidy u transgenických myší, u kterých se vyvinula polyartritida jako výsledek vrozené exprese lidského TNF α , a když byl podáván po vzniku nemoci, umožnil léčbu erodovaných kloubů. *In vivo* tvoří infliximab velmi rychle stabilní komplexy s lidským TNF α , a současně s tím ztrácí TNF α svou bioaktivitu.

V kloubech pacientů s revmatoidní polyartritidou byly nalezeny zvýšené koncentrace TNF α , které korelují se zvýšenou aktivitou nemoci. Léčba infliximabem redukovala u revmatoidní artritidy infiltraci zánětlivých buněk do zanícené oblasti kloubu, jakož i expresi molekul zprostředkujících celulární adhezi, chemotaxi a tkáňovou degradaci. Po léčbě infliximabem byl u pacientů prokázán pokles sérových hladin interleukinu 6 (IL-6) a C-reaktivního proteinu (CRP), a zvýšení hladin hemoglobinu u pacientů s revmatoidní artritidou se sníženými hladinami hemoglobinu, ve srovnání s hodnotami před léčbou. Periferní krevní lymfocyty dále nevykazovaly signifikantní pokles v počtu nebo v proliferativních odpovědích na *in vitro* mitogenní stimulaci ve srovnání s buňkami neléčených pacientů. U pacientů s psoriázou vedla léčba infliximabem k poklesu epidermálního zánětu a normalizaci diferenciaci keratinocytů v psoriatických placích. U psoriatické artritidy snížilo krátkodobé podávání infliximabu počet T-lymfocytů a krevních cév v synovii i psoriaticky změněné kůži.

Histologické hodnocení biopsií kolonu, získaných před léčbou a za čtyři týdny po podání infliximabu prokázalo významný pokles detekovatelného TNF α . Léčba pacientů s Crohnovou chorobou

infiximabem vedla též k podstatnému snížení obvykle zvýšených sérových hladin markeru zánětu CRP). Celkový počet leukocytů v periferní krvi byl u pacientů léčených infiximabem ovlivněn jen zcela minimálně, změny lymfocytů, monocytů a neutrofilů se blížily normálním hodnotám. Mononukleáry v periferní krvi (PBMC) u pacientů léčených infiximabem vykazovaly ve srovnání s neléčenými pacienty nezmenšenou proliferativní reaktivitu na stimuly, a k žádným podstatným změnám nedocházelo po léčbě infiximabem ani v produkci cytokinů stimulovanými PBMC. Analýza mononukleárních buněk lamina propria, získaných biopsií střevní sliznice, prokázala, že podávání infiximabu vede k poklesu počtu buněk schopných exprese TNF α a interferonu γ . Dodatečné histologické studie přinesly důkazy toho, že léčba infiximabem omezuje infiltraci zánětlivých buněk do postižených oblastí střeva a hladiny markerů zánětu v těchto místech. Endoskopická vyšetření střevní sliznice prokázala u pacientů léčených infiximabem, že se sliznice hojí.

Klinická účinnost a bezpečnost

Revmatoidní artritida u dospělých

Účinnost infiximabu byla hodnocena ve dvou multicentrických, randomizovaných, dvojitě slepých, pivočních klinických hodnoceních: ATTRACT a ASPIRE. V obou studiích bylo povoleno současné podávání stabilních dávek kyseliny listové, perorálních kortikosteroidů (≤ 10 mg/den) a/nebo nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID).

Primárními hodnotícími ukazateli byly redukce známek a příznaků, stanovených podle kritérií „American College of Rheumatology“ (ACR20 pro ATTRACT, orientační bod ACR-N pro ASPIRE), prevence strukturálního poškození kloubů a zlepšení fyzické funkce. Redukce známek a příznaků byla definována jako nejméně 20 % zlepšení (ACR 20) u obojího, bolesti i otoku kloubů, a u 3 z následujících 5 kritérií: (1) celkové hodnocení zkoušejícího, (2) celkové hodnocení pacienta, (3) měření funkce/invalidity, (4) vizuální stupnice hodnocení bolesti a (5) sedimentace erytrocytů nebo C-reaktivní protein. ACR-N užívá stejná kritéria jako ACR20, počítáno s nejnižším procentem zlepšení bolesti i otoku kloubů, počtem bolestivých kloubů a průměrem ACR odpovědi na 5 zbývajících kritérií. Strukturální poškození kloubů (eroze a zúžení kloubní štěrbin) u rukou i nohou bylo hodnoceno změnou oproti výchozí hodnotě podle Sharpova bodovacího systému v modifikaci van der Heijdové 0-440 („van der Heijde-modified Sharp score“). K měření průměrné změny fyzické funkce oproti výchozím hodnotám u pacientů v průběhu času bylo použito dotazníku HAQ (Health Assessment Questionnaire; scale 0-3).

V klinickém hodnocení ATTRACT kontrolované placebem, kterého se zúčastnilo 428 pacientů s aktivní revmatoidní artritidou, byly hodnoceny odpovědi ve 30. a 54. a 102. týdnu, přestože byli léčeni methotrexátem. Přibližně 50 % pacientů bylo ve funkční třídě III. Pacientům bylo podáváno placebo, 3 mg/kg nebo 10 mg/kg infiximabu v 0., 2. a 6. týdnu a poté každý 4. nebo 8. týden. Všichni pacienti dostávali stabilní dávky methotrexátu (medián 15 mg/týden) 6 měsíců před zahájením studie a zůstali na stabilních dávkách v průběhu studie.

Výsledky v 54. týdnu (ACR20, celkové „van der Heijde-modified Sharp score“, a HAQ) jsou uvedeny v Tabulce 3. Vyšší stupně klinické odpovědi (ACR 50 a ACR 70) byly pozorovány ve 30. a 54. týdnu u všech skupin pacientů, léčených infiximabem ve srovnání s methotrexátem samotným.

Redukce v rychlosti progresu strukturálního poškození kloubů (eroze a zúžení kloubní štěrbin) byla pozorována v 54. týdnu u všech skupin pacientů, léčených infiximabem (Tabulka 3).

Účinky pozorované v 54. týdnu přetrvávaly až do 102. týdne. Vzhledem k velkému počtu pacientů vyřazených z léčby nemohla být definována závažnost rozdílu účinku mezi skupinou pacientů léčených infiximabem a samotným methotrexátem.

Tabulka 3

Účinky na ACR20, strukturální poškození kloubů a fyzickou funkci v 54. týdnu, ATTRACT

	Kontrola ^a	Infliximab ^b				Celkem infliximab ^b
		3 mg/kg q 8 týdnů	3 mg/kg q 4 týdnů	10 mg/kg q 8 týdnů	10 mg/kg q 4 týdnů	
Pacienti s ACR20 odpovědí/ pacienti vyhodnocení (%) ^c	15/88 (17 %)	36/86 (42 %)	41/86 (48 %)	51/87 (59 %)	48/81 (59 %)	176/340 (52 %)
Celkové skóre ^d (van der Heijde-modified Sharp score)						
Změna oproti výchozí hodnotě (Průměr ± SD ^e)	7.0 ± 10.3	1.3 ± 6.0	1.6 ± 8.5	0.2 ± 3.6	-0.7 ± 3.8	0.6 ± 5.9
Medián ^c (Mezikvartální rozsah)	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)
Pacienti nezhoršení/pacienti vyhodnocení (%) ^c	13/64 (20 %)	34/71 (48 %)	35/71 (49 %)	37/77 (48 %)	44/66 (67 %)	150/285 (53 %)
HAQ změna oproti výchozí hodnotě v průběhu času ^e (pacienti vyhodnocení)	87	86	85	87	81	339
Průměr ± SD ^e	0.2 ± 0.3	0.4 ± 0.3	0.5 ± 0.4	0.5 ± 0.5	0.4 ± 0.4	0.4 ± 0.4

a Kontroly = všichni pacienti měli aktivní RA i když byli léčeni stabilními dávkami methotrexátu po dobu 6 měsíců před zařazením a zůstali na stabilních dávkách během studie. Souběžné podávání stabilních dávek orálních kortikosteroidů (≤ 10 mg/den) a/nebo NSAID bylo povoleno a byla jako doplněk podávána kyselina listová.

b Všechny dávky infliximabu, podávané v kombinaci s methotrexátem a kyselinou listovou, s některými kortikosteroidy a/nebo NSAID

c $p < 0,001$, pro každou skupinu léčenou infliximabem ve srovnání se skupinou kontrolní

d Větší hodnoty znamenají větší poškození kloubů

e HAQ = Health Assessment Questionnaire; větší hodnoty znamenají menší neschopnost

Ve studii ASPIRE, které se zúčastnilo 1 004 pacientů dosud neléčených methotrexátem s časnou (≤ 3 roky trvání choroby, průměr 0,6 roku) aktivní revmatoidní artritidou, byly hodnoceny odpovědi v 54. týdnu (průměr oteklých a bolestivých kloubů byl 19 respektive 31). Všem pacientům byl podáván methotrexát (optimálně 20 mg/týden do 8 týdnů) a placebo, 3 mg/kg nebo 6 mg/kg infliximabu v 0., 2. a 6. týdnu a poté každý 8. týden. Výsledky z 54. týdnu jsou uvedeny v Tabulce 4.

Po 54 týdnech bylo výsledkem léčby dávkami infliximabu + methotrexátu signifikantně větší zlepšení známek a symptomů ve srovnání se samotným methotrexátem, jak prokázal poměr pacientů, kteří dosáhli ACR20, 50 a 70 odpovědí.

Ve studii ASPIRE mělo více než 90 % pacientů nejméně dvakrát rentgenové vyšetření. Snížení progresu strukturálního poškození byla zjištěna ve 30. a 54. týdnu u skupiny léčené infliximabem + methotrexátem ve srovnání se skupinou léčenou methotrexátem samotným.

Tabulka 4

Účinky na ACRn, strukturální poškození kloubů a fyzickou funkci v 54. týdnu, ASPIRE

	Placebo + MTX	Infliximab + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Kombinace
Randomizovaní pacienti	282	359	363	722
Procento ACR zlepšení				
Průměr ± SD ^a	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Změna oproti výchozí hodnotě v celkovém skóre (van der Heijde modified Sharp score ^b)				
Průměr ± SD ^a	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Medián	0,43	0,00	0,00	0,00
Zlepšení oproti výchozí hodnotě v HAQ průměr času od 30. do 54. týdne ^c				
Průměr ± SD ^d	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

a $p < 0,001$ pro každou skupinu léčenou infliximabem ve srovnání se skupinou kontrolní

b Větší hodnoty ukazují větší poškození kloubu

c HAQ = Health Assessment Questionnaire: větší hodnoty ukazují menší invaliditu

d $p = 0,030$ a $a < 0,001$ pro skupiny pacientů léčených 3 mg/kg a 6 mg/kg ve srovnání s placebem + MTX

Údaje podporující titrování dávky u revmatoidní artritidy vycházejí ze studií ATTRACT, ASPIRE a START. START byla randomizovaná, multicentrická, dvojitě zaslepená, trojramenná studie bezpečnosti na paralelních skupinách. V jednom z ramen studie (skupina 2, n=329) bylo umožněno titrovat dávku u pacientů s nedostatečnou odpovědí z 3 mg/kg postupným zvyšováním dávky o 1,5 mg/kg až na 9 mg/kg. Většina (67 %) pacientů nepotřebovala žádnou titraci dávky. Z pacientů, kteří tuto titraci potřebovali, dosáhlo 80 % klinické odpovědi a u většiny z nich (64 %) k tomu stačilo pouze jedno zvýšení o 1,5 mg/kg.

Crohnova choroba u dospělých

Zahajovací léčba u středně závažné až závažné Crohnovy choroby

Účinnost jednorázového podání infliximabu byla hodnocena v randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii s podáváním různě velkých dávek, do níž bylo zařazeno 108 pacientů s aktivní Crohnovou chorobou („Crohn’s Disease Activity Index“ (CDAI) $\geq 220 \leq 400$). Z těchto 108 pacientů jich bylo 27 léčeno doporučenými dávkami infliximabu 5 mg/kg. Všichni tito pacienti se vyznačovali neadekvátní odpovědí na předchozí konvenční léčbu. Nemocní zařazení do studie mohli pokračovat v současném užívání stabilních dávek konvenční léčby, což také v 92 % případů nastalo.

Primárním hodnotícím kritériem byl podíl pacientů, u nichž bylo možno zaznamenat léčebnou odpověď, definovanou poklesem CDAI o ≥ 70 bodů oproti výchozí hodnotě ve 4. týdnu studie, a to bez nutnosti zvýšení užívání léčivých přípravků nebo provedení chirurgického výkonu pro Crohnovu chorobu. Pacienti, u nichž byla ve 4. týdnu zaznamenána léčebná odpověď, byli dále sledováni až do 12. týdne. Sekundárními hodnotícími kritérii byly: podíl pacientů, u nichž bylo možno ve 4. týdnu zaznamenat klinickou remisi (CDAI < 150) a celková odpověď na léčbu.

Ve 4. týdnu po podání jedné dávky bylo dosaženo klinické odpovědi u 22 z 27 (81 %) pacientů léčených infliximabem v dávce 5 mg/kg ve srovnání se 4 z 25 (16 %) pacientů léčených placebem ($p < 0,001$). Ve 4. týdnu bylo také u 13 z 27 (48 %) infliximabem léčených pacientů dosaženo klinické remise (CDAI < 150) ve srovnání s 1 z 25 (4 %) pacientů léčených placebem. Léčebná odpověď byla pozorována v průběhu 2 týdnů s maximální odpovědí ve 4. týdnu. Při posledním vyšetření ve 12. týdnu 13 z 27 (48 %) infliximabem léčených pacientů stále odpovídalo na léčbu.

Udržovací léčba u středně závažné až závažné aktivní Crohnovy choroby u dospělých

Účinnost opakovaných infuzí s infliximabem byla studována v jednorázové klinické studii (ACCENT I). Všem 573 pacientům se středně závažnou až závažnou aktivní Crohnovou chorobou (CDAI $\geq 220 \leq 400$) byla aplikována jedna infuze dávky 5 mg/kg v týdnu 0. U 178 z 580 zapojených pacientů (30,7 %) se jednalo o těžký stupeň choroby (skóre CDAI > 300 a souběžně podávané kortikoidy a/nebo imunosupresiva), což odpovídalo populaci určené v indikaci (viz bod 4.1). Ve druhém týdnu se u všech pacientů hodnotila klinická odpověď a byli randomizováni do jedné ze

3 léčených skupin; skupina léčená placebem, skupina léčená dávkou 5 mg/kg a skupina léčená dávkou 10 mg/kg. Všechny 3 skupiny dostaly opakované infuze v týdnu 2 a 6 a pak každý 8. týden.

Z 573 randomizovaných pacientů bylo u 335 (58 %) dosaženo klinické odpovědi ve 2. týdnu. Tito pacienti byli klasifikováni jako respondéři 2. týdne a byli zahrnuti do primární analýzy (viz Tabulka 5). Mezi pacienty, kteří byli ve 2. týdnu klasifikováni jako non-respondéři, bylo v 6. týdnu dosaženo klinické odpovědi u 32 % (26/81) z placebové skupiny a 42 % (68/163) ze skupiny s infliximabem. Později se obě skupiny počtem pozdních respondérů nelišily.

Ko-primárními hodnotícími kritérii byly podíl pacientů v klinické remisi (CDAI < 150) ve 30. týdnu a doba do ztráty odpovědi až do 54. týdne. Po 6. týdnu bylo možné snížit dávku kortikoidů.

Tabulka 5

Vliv na míru odpovědi a remise, údaje z klinického hodnocení ACCENT I (respondéři 2. týdne)

	ACCENT I (respondéři 2. týdne) % pacientů		
	Placebo Udržovací léčba (n=110)	Infliximab Udržovací léčba 5 mg/kg (n=113) (hodnota p)	Infliximab Udržovací léčba 10 mg/kg (n=112) (hodnota p)
Průměrný čas do ztráty odpovědi až do 54. týdne	19 týdnů	38 týdnů (0,002)	> 54 týdnů (< 0,001)
30. týden			
Klinická odpověď ^a	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Klinická remise	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Remise bez steroidů	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
54. týden			
Klinická odpověď ^a	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Klinická remise	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Setrvalá remise bez steroidů ^b	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

a Snížení CDAI \geq 25 % a \geq 70 bodů.

b CDAI < 150 ve 30. i 54. týdnu a 3 měsíce před 54. týdnem bez kortikoidů u pacientů, kteří při zařazení užívali kortikoidy.

Od 14. týdne mohli pacienti, kteří odpovídali na léčbu, ale následně došlo k vytracení jejich klinického prospěchu, přejít na dávku infliximabu o 5 mg/kg vyšší než byla dávka, ke které byli původně randomizováni. Osmdesát devět procent (50/56) z pacientů, u kterých došlo ke ztrátě klinické odpovědi na udržovací léčbu infliximabem v dávce 5 mg/kg, po 14. týdnu zareagovalo na léčbu infliximabem v dávce 10 mg/kg.

Zlepšení měřítek kvality života, snížení hospitalizací souvisejících s chorobou a užívání kortikosteroidů byly zřejmé ve 30. a 54. týdnu u skupin s infliximabem porovnávaných s placebovou skupinou.

Infliximab s AZA nebo bez AZA byl hodnocen v randomizované, dvojitě zaslepené studii s aktivním komparátorem (SONIC) u 508 dospělých pacientů se středně závažnou až závažnou Crohnovou chorobou (CDAI \geq 220 \leq 450), kteří v minulosti nebyli léčeni biologickou léčbou a imunosupresivou a měli medián trvání choroby 2,3 roků. Na začátku 27,4 % pacientů užívalo systémové kortikosteroidy, 14,2 % pacientů užívalo budesonid a 54,3 % pacientů užívalo sloučeniny 5-ASA. Pacienti byli randomizováni do skupin s AZA v monoterapii, infliximabem v monoterapii nebo infliximabem a AZA v kombinované léčbě. Infliximab byl podáván v dávce 5 mg/kg v 0., 2., 6. týdnu a poté každý 8 týden. AZA byl podáván v denní dávce 2,5 mg/kg.

Primárním cílovým ukazatelem této studie byla remise bez nutnosti užívat kortikosteroidy v 26. týdnu, která byla definována jako pacient v klinické remisi (CDAI < 150), který po dobu nejméně 3 týdnů neužíval perorální systémové kortikosteroidy (prednison nebo jeho ekvivalenty) nebo budesonid v dávce > 6 mg/den. Výsledky viz Tabulka 6.

Podíl pacientů se slizničním hojením v 26. týdnu byl signifikantně vyšší ve skupinách infliximab s AZA v kombinaci (43,9 % $p < 0,001$) a infliximabu v monoterapii (30,1 %, $p = 0,023$) ve srovnání se skupinou AZA v monoterapii (16,5 %).

Tabulka 6
Procento pacientů, kteří dosáhli klinické remise bez nutnosti užívat kortikosteroidy v 26. týdnu, SONIC

	Monoterapie AZA	Monoterapie Infliximab	Kombinační terapie Infliximab + AZA
26. týden			
Všichni randomizovaní pacienti	30,0 % (51/170)	44,4 % (75/169) ($p = 0,006$)*	56,8 % (96/169) ($p < 0,001$)*

* Hodnoty p reprezentují jednotlivé léčebné skupiny s infliximabem ve srovnání s monoterapií AZA

Obdobné trendy v dosažení klinické remise bez nutnosti užívat kortikosteroidy byly pozorovány v 50. týdnu. Navíc bylo při užívání infliximabu pozorováno zlepšení kvality života, měřené dle IBDQ.

Zahajovací léčba u aktivní Crohnovy choroby s píštělemi

Účinnost byla také hodnocena v randomizované, dvojitě slepé, placebem kontrolované studii, do níž bylo zařazeno 94 pacientů s Crohnovou chorobou s píštělemi, trvající nejméně 3 měsíce. Z nich bylo 31 léčeno infliximabem v dávce 5 mg/kg. Přibližně 93 % z účastníků studie bylo v předchozím období léčeno antibiotiky nebo imunosupresivy.

Současné užívání stálých dávek léků konvenční terapie bylo povoleno a 83 % pacientů pokračovalo alespoň v jedné z těchto terapií. Nemocní dostávali tři dávky infliximabu nebo placebo, a to v 0., 2. a 6. týdnu. Pacienti byli sledováni celkem po dobu 26 týdnů. Primárním hodnotícím kritériem bylo procento pacientů, u nichž bylo možno zaznamenat klinickou odpověď, definovanou jako pokles počtu píštěl, drénovatelných mírnou kompresí, o ≥ 50 % oproti výchozí hodnotě, a to nejméně při dvou po sobě následujících návštěvách lékaře s odstupem 4 týdnů, bez nutnosti zvyšovat užívání léčivých přípravků nebo nutnosti chirurgického výkonu pro Crohnovu chorobu.

V placebové skupině dosáhlo klinické odpovědi 8 ze 31 (26 %) pacientů, zatímco ve skupině léčené infliximabem v dávce 5 mg/kg to bylo 21 ze 31 (68 %) pacientů ($p = 0,002$). Medián doby nástupu klinické odpovědi činil ve skupině léčené infliximabem 2 týdny. Medián trvání klinické odpovědi byl 12 týdnů. Uzavření píštěle se podařilo dosáhnout u 55 % pacientů léčených infliximabem, ale jen u 13 % pacientů ze skupiny placebové ($p = 0,001$).

Udržovací léčba u aktivní Crohnovy choroby s píštělemi

Účinnost opakovaných infuzí infliximabu u pacientů s Crohnovou chorobou s píštělemi byla hodnocena v jednoroční klinické studii (ACCENT II). Celkem 306 pacientů dostalo 3 dávky infliximabu 5 mg/kg v týdnu 0, 2 a 6. Na začátku mělo 87 % pacientů perianální píštěle, 14 % abdominální píštěle a 9 % rektovaginální píštěle. Průměr skóre CDAI byl 180. Ve 14. týdnu proběhlo hodnocení klinické odpovědi u 282 pacientů, kteří pak byli randomizováni do skupin, které dostaly buď placebo nebo 5 mg/kg infliximabu každý 8 týden po dobu 46 týdnů.

Respondéři 14. týdne (195/282) byli analyzováni na primární hodnotící kritérium, kterým byla doba od randomizace do ztráty odpovědi (viz Tabulka 7). Po 6. týdnu bylo možné snižovat dávku kortikoidů.

Tabulka 7
Vliv na míru odpovědi, údaje ze studie ACCENT II (respondéři 14. týdne)

	ACCENT II (respondéři 14. týdne)		Hodnota p
	Placebo Udržovací léčba (n=99)	Infliximab Udržovací léčba (5 mg/kg) (n=96)	
Průměrný čas do ztráty odpovědi až do 54. týdne	14 týdnů	> 40 týdnů	< 0,001
54. týden			
Odpověď píštělí (%) ^a	23,5	46,2	0,001
Úplná odpověď píštělí (%) ^b	19,4	36,3	0,009

a A ≥ 50 % snížení počtu drénujících píštělí oproti výchozímu stavu za období ≥ 4 týdny

b Absence jakýchkoli drénujících píštělí

Počínaje 22. týdnem mohli pacienti, kteří původně reagovali na léčbu a následně přestali reagovat, přejít k aktivní nové léčbě každých 8 týdnů, s dávkou infliximabu o 5 mg/kg vyšší než byla dávka, ke které byli původně randomizováni. Mezi pacienty ze skupiny s dávkou infliximabu 5 mg/kg, kteří po 22. týdnu přešli na vyšší dávku z důvodu ztráty odpovědi píštělí, celkem 57 % (12/21) zareagovalo na novou terapii infliximabem v dávce 10 mg/kg každých 8 týdnů.

Nebyl signifikantní rozdíl mezi infliximabem a placebem v poměru pacientů s udrženým uzavřením všech píštělí do 54. týdne, dále nebyl signifikantní rozdíl v symptomech, jako jsou proktalgie, abscesy a infekce močového traktu nebo pro počet nově vzniklých píštělí během léčby.

Udržovací léčba infliximabem podávaným každých 8 týdnů oproti placebu významně snižovala potřebu hospitalizací spojených s nemocí a chirurgických zákroků. Navíc bylo pozorováno snížení užívání kortikosteroidů a zlepšení kvality života.

Ulcerózní kolitida u dospělých

Bezpečnost a účinnost infliximabu byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích (ACT 1 a ACT 2) u dospělých pacientů se středně závažnou až závažnou aktivní ulcerózní kolitidou (skóre Mayo 6 až 12; Endoskopické podskóre ≥2) s nedostatečnou odpovědí na konvenční léčby [perorální kortikosteroidy, aminosalicyláty a/nebo imunomodulátory (6-MP, AZA)]. Byly povoleny současně podávané stabilní dávky perorálních aminosalicylátů, kortikosteroidů a/nebo imunomodulátorů. V obou studiích byli pacienti randomizováni buď do skupiny, ve které užívali placebo, infliximab v dávce 5 mg/kg nebo infliximab v dávce 10 mg/kg v týdnech 0, 2, 6, 14 a 22 a ve studii ACT 1 v týdnech 30, 38 a 46. Snížení dávky kortikosteroidů bylo povoleno po týdnu 8.

Tabulka 8
Účinky na klinickou odpověď, klinickou remisi a slizniční hojení v týdnech 8 a 30.
Kombinované údaje z ACT 1 a 2.

	Placebo	5 mg/kg	Infliximab 10 mg/kg	Kombinovaná léčba
Randomizované subjekty	244	242	242	484
Procento subjektů s klinickou odpovědí a s trvalou klinickou odpovědí				
Klinická odpověď v týdnu 8 ^a	33,2 %	66,9 %	65,3 %	66,1 %
Klinická odpověď v týdnu 30 ^a	27,9 %	49,6 %	55,4 %	52,5 %
Trvalá odpověď (klinická odpověď v obou týdnech 8 a 30) ^a	19,3 %	45,0 %	49,6 %	47,3 %
Procento subjektů v klinické remisi a trvalé remisi				
Klinická remise v týdnu 8 ^a	10,2 %	36,4 %	29,8 %	33,1 %
Klinická remise v týdnu 30 ^a	13,1 %	29,8 %	36,4 %	33,1 %
Trvalá remise (remise v obou týdnech 8 a 30) ^a	5,3 %	19,0 %	24,4 %	21,7 %
Procento subjektů se slizničním hojením				
Slizniční hojení v týdnu 8 ^a	32,4 %	61,2 %	60,3 %	60,7 %
Slizniční hojení v týdnu 30 ^a	27,5 %	48,3 %	52,9 %	50,6 %

a $p < 0,001$, u každé skupiny léčené infliximabem oproti placebu

Účinnost infliximabu do týdne 54 byla hodnocena ve studii ACT 1.

V týdnu 54 byla zaznamenána klinická odpověď u 44,9 % pacientů ve skupině s kombinovanou léčbou infliximabem ve srovnání s 19,8 % pacientů ve skupině placebo ($p < 0,001$). Klinická remise a slizniční hojení se v týdnu 54 vyskytla u větší části pacientů ve skupině s kombinovanou léčbou infliximabem ve srovnání se skupinou placebo (34,6 % oproti 16,5 %, $p < 0,001$ a resp. 46,1 % oproti 18,2 %, $p < 0,001$). Podíl pacientů s trvalou odpovědí a trvalou remisí v týdnu 54 byl vyšší u skupiny pacientů užívající kombinovanou léčbu infliximabem než u pacientů ve skupině placebo (37,9 % oproti 14,0 %, $p < 0,001$ a resp. 20,2 % oproti 6,6 %, $p < 0,001$).

Větší část pacientů ve skupině kombinované léčby infliximabem mohla přerušit užívání kortikosteroidů bez přerušení klinické remise ve srovnání se skupinou placebo v týdnu 30 (22,3 % oproti 7,2 %, $p < 0,001$, kombinovaná analýza dat z ACT 1 a ACT 2) a v týdnu 54 (21,0 % oproti 8,9 %, $p=0,022$, data z ACT 1).

Kombinovaná analýza dat ze studií ACT 1 a ACT 2 a jejich prodloužení, hodnocených od začátku po 54 týdnů, prokázala u léčby infliximabem snížení hospitalizací a chirurgických zákroků souvisejících s ulcerózní kolitidou. Počet hospitalizací souvisejících s ulcerózní kolitidou byl významně nižší ve skupinách léčených infliximabem v dávce 5 a 10 mg/kg než v placebové skupině (průměrný počet hospitalizací na 100 paciento-roků: 21 a 19 oproti 40 v placebové skupině; $p=0,019$, respektive $p=0,007$). Počet chirurgických zákroků souvisejících s ulcerózní kolitidou byl ve skupinách léčených infliximabem v dávce 5 a 10 mg/kg také nižší než ve skupině placebové (průměrný počet chirurgických zákroků na 100 paciento-roků: 22 a 19 oproti 34; $p=0,145$, respektive $p=0,022$).

Podíl subjektů, které podstoupily kdykoli během 54 týdnů po první infuzi hodnoceného léčiva kolektomii, byl sledován ve studiích ACT 1 a ACT 2 i jejich prodlouženích a získaná data pak byla kombinována. Ve skupině s infliximabem v dávce 5 mg/kg a 10 mg/kg podstoupilo kolektomii méně subjektů (28/242, tedy 11,6 % [N.S.], respektive 18/242, tedy 7,4 % [$p=0,011$]) než ve skupině placebové (36/244; 14,8 %).

Snížení incidence kolektomie bylo hodnoceno také v jiné randomizované, dvojitě zaslepené studii (C0168Y06) u hospitalizovaných pacientů ($n=45$) se středně těžkou až těžkou aktivní ulcerózní kolitidou, u kterých se nepodařilo dosáhnout odpovědi na intravenózní kortikosteroidy a u kterých proto bylo vyšší riziko kolektomie. Významně méně kolektomií bylo během 3 měsíců od infuze hodnoceného léčiva provedeno u pacientů, kterým byla aplikována jednotlivá dávka infliximabu 5 mg/kg, než u pacientů, kteří dostávali placebo (29,2 % oproti 66,7 %, $p=0,017$).

Ve studiích ACT 1 i ACT 2 infliximab zlepšil kvalitu života, což potvrdilo statisticky významné zlepšení jak u měřítka specifického pro nemoc, IBDQ, tak zlepšením 36-položkového krátkého dotazníku SF-36.

Ankylozující spondylitida u dospělých

Účinnost a bezpečnost infliximabu byly posuzovány ve dvou multicentrických, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s aktivní ankylozující spondylitidou (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI] skóre ≥ 4 a bolest ≥ 4 na škále 1-10).

V první studii (P01522), která měla 3-měsíční dvojitě zaslepenou fázi, dostávalo 70 pacientů buď 5 mg/kg infliximabu, nebo placebo v týdnu 0, 2, 6 (35 pacientů v každé skupině). Počínaje 12. týdnem, začali pacienti léčení placebem dostávat infliximab v dávce 5 mg/kg každých 6 týdnů až do 54. týdne. Po prvním roce klinického hodnocení přešlo 53 pacientů do otevřeného pokračování klinického hodnocení, které trvalo až do 102. týdne.

Ve druhé klinické studii (ASSERT) bylo 279 pacientů randomizováno do skupin s placebem (Skupina 1, n=78) nebo s infliximabem v dávce 5 mg/kg (Skupina 2, n=201), užívanými v týdnu 0, 2 a 6 a pak každých 6 týdnů až do 24. týdne. Posléze všechny subjekty pokračovaly na infliximabu každých 6 týdnů až do 96. týdne. Skupina 1 dostávala 5 mg/kg infliximabu. Ve Skupině 2, po počáteční infuzi ve 36. týdnu, pak pacienti s BASDAI skóre ≥ 3 zjištěným při 2 po sobě jdoucích návštěvách dostávali 7,5 mg/kg infliximabu každých 6 týdnů až do 96. týdne.

V klinickém hodnocení ASSERT bylo zlepšení známek a příznaků pozorováno už 2. týden. Ve 24. týdnu bylo ve skupině s placebem 15/78 (19 %) ASAS 20 respondérů, zatímco ve skupině s infliximabem v dávce 5 mg/kg jich bylo 123/201 (61 %) ($p < 0,001$). 95 subjektů ze skupiny 2 pokračovalo v dávce 5 mg/kg každých 6 týdnů. Ve 102. týdnu zůstávalo na léčbě infliximabem 80 subjektů, mezi nimi 71 (89 %) ASAS 20 respondérů.

V klinickém hodnocení P01522 bylo zlepšení známek a příznaků také pozorováno již 2. týden. Ve 12. týdnu byli v placebové skupině 3/35 (9 %) BASDAI 50 respondéři; ve skupině s 5 mg/kg infliximabu jich bylo 20/35 (57 %) ($p < 0,01$). 53 subjekty pokračovaly v dávce 5 mg/kg každých 6 týdnů. Ve 102. týdnu zůstávalo na léčbě infliximabem ještě 49 pacientů, mezi nimi 30 (61 %) BASDAI 50 respondérů.

V obou studiích se také významně zlepšila fyzická funkce a kvalita života, vychází-li se z měření pomocí BASFI a skóre fyzické složky SF-36.

Psoriatická artritida u dospělých

Účinnost a bezpečnost byla hodnocena v rámci dvou multicentrických, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií u pacientů trpících aktivní psoriatickou artritidou.

V rámci první klinické studie (IMPACT) byla sledována účinnost a bezpečnost infliximabu na skupině 104 pacientů trpících aktivní polyartikulární psoriatickou artritidou. Během 16 týdnů dvojitě zaslepené fáze dostávali pacienti buď 5 mg/kg infliximabu nebo placebo v týdnu 0, 2, 6 a 14 (52 pacientů v každé skupině). Počínaje 16. týdnem, pacienti léčení placebem začali dostávat infliximab a všichni pacienti následovně 5 mg/kg infliximabu každých 8 týdnů až do 46. týdne. Po prvním roce studie bylo 78 pacientů převedeno do následné nezaslepené části, trvající až do 98. týdne.

V rámci druhé klinické studie (IMPACT 2) byla sledována účinnost a bezpečnost infliximabu na skupině 200 pacientů trpících aktivní psoriatickou artritidou (≥ 5 oteklých kloubů a ≥ 5 citlivých kloubů). 46 % pacientů pokračovalo v užívání stabilních dávek methotrexátu (≤ 25 mg/týden). V průběhu první 24-týdenní dvojitě zaslepené fáze bylo pacientům v 0., 2., 6., 14. a 22. týdnu podáváno buď 5 mg/kg infliximabu nebo placebo (100 pacientů v každé skupině). V 16. týdnu bylo 47 pacientů s méně než 10% zlepšením oproti výchozímu stavu s ohledem na otok a bolestivost kloubů převedeno na podávání infliximabu (časné převedení). Ve 24. týdnu byli všichni pacienti

s podávaným placebem převedeni na podávání infliximabu. Přípravek byl poté podáván všem pacientům až do 46. týdne.

Hlavní výsledky hodnocení účinnosti v rámci klinických studií IMPACT a IMPACT 2 jsou uvedeny níže v tabulce 9:

Tabulka 9
Účinek na ACR a PASI ve studiích IMPACT a IMPACT 2

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (16. týden)	Infliximab (16. týden)	Infliximab (98. týden)	Placebo (24. týden)	Infliximab (24. týden)	Infliximab (54. týden)
Randomizovaní pacienti	52	52	N/A ^a	100	100	100
Odpověď ACR (% z pacientů)						
N	52	52	78	100	100	100
odpověď ACR 20*	5(10 %)	34 (65 %)	48 (62 %)	16 (16 %)	54 (54 %)	53 (53 %)
odpověď ACR 50*	0(0 %)	24 (46 %)	35 (45 %)	4 (4 %)	41 (41 %)	33 (33 %)
odpověď ACR 70*	0(0 %)	15 (29 %)	27 (35 %)	2 (2 %)	27 (27 %)	20 (20 %)
Odpověď PASI (% z pacientů) ^b						
N				87	83	82
Odpověď PASI 75**				1 (1 %)	50 (60 %)	40 (48,8 %)

* Počítačová ITT analýza, při které byly subjekty s chybějícími údaji uvedeni jako nereagující

a Údaje z 98. týdne pro IMPACT zahrnují údaje o kombinovaných pacientech s placebem i infliximabem, kteří se účastnili nezaslepeného prodloužení hodnocení

b Na základě pacientů s výchozím PASI > 2,5 pro IMPACT a pacientů s > 3 % výchozím BSA psoriatickým postižením kůže pro IMPACT 2

** Odpověď PASI 75 pro IMPACT není zahrnuta vzhledem k nízkému N; p < 0,001 pro infliximab proti placebu ve 24. týdnu pro IMPACT 2

V rámci klinických hodnocení IMPACT a IMPACT 2 byly zjištěny klinické odpovědi již ve 2. týdnu, které přetrvávaly až do 98. respektive 54. týdne. Účinnost byla potvrzena při současném i bez současného podávání methotrexátu. U pacientů léčených infliximabem bylo pozorováno snížení v parametrech periferní charakteristiky aktivity psoriatické artritidy (jako je počet oteklých kloubů, počet bolestivých/citlivých kloubů, daktylitida a přítomnost entezopatie).

V klinickém hodnocení IMPACT 2 se posuzovaly rentgenologické změny. Na začátku, ve 24. a 54. týdnu se shromažďovaly rentgenové snímky rukou a nohou. Léčba infliximabem ve srovnání s placebem zpomalovala progresi poškození periferních kloubů, primárního hodnotícího kritéria ve 24. týdnu, vyjadřovaného změnou celkového upraveného skóre vdH-S oproti výchozímu stavu (průměr ± SD byl v placebové skupině 0,82 ± 2,62, naproti tomu v infliximabové skupině činil -0,70 ± 2,53; p < 0,001). Ve skupině s infliximabem zůstávala průměrná změna celkového upraveného skóre vdH-S v 54. týdnu záporná.

U pacientů léčených infliximabem bylo zjištěno signifikantní zlepšení fyzické výkonnosti, hodnocené HAQ. Signifikantní zlepšení v kvalitě života závislé na zdraví bylo rovněž prokázáno ve vypracovaných fyzických i mentálních souhrnných skóre škály SF-36 v rámci studie IMPACT 2.

Psoriáza u dospělých

Účinnost infliximabu byla hodnocena ve dvou multicentrických randomizovaných dvojitě slepých studiích: SPIRIT a EXPRESS. Pacienti v obou studiích měli psoriázu s plaky (postižený povrch těla [Body Surface Area - BSA] ≥ 10 % a skóre oblasti psoriázy a indexu závažnosti [Psoriasis Area and Severity Index - PASI] ≥ 12). Primárním hodnotícím kritériem bylo v obou studiích procento pacientů, kteří v desátém týdnu dosáhli ≥ 75 % zlepšení z původních hodnot PASI.

Studie SPIRIT hodnotila účinnost indukční terapie infliximabem u 249 pacientů s psoriázou s plaky, kteří dostávali v předchozím období PUVA nebo systémovou léčbu. Pacienti obdrželi v týdnech 0,

2 a 6 infliximab v dávce buď 3, nebo 5 mg/kg nebo infuze placeba. Pacienti s PGA skóre ≥ 3 byli způsobilí k další infuzní dávce stejné léčby ve 26. týdnu.

Ve studii SPIRIT byl podíl pacientů, kteří dosáhli PASI 75 v 10. týdnu 71,7 % ve skupině léčené infliximabem v dávce 3 mg/kg, 87,9 % ve skupině léčené infliximabem v dávce 5 mg/kg a 5,9 % ve skupině placebo ($p < 0,001$). V 26. týdnu, dvacet týdnů po poslední indukční dávce, bylo 30 % pacientů ze skupiny 5 mg/kg a 13,8 % pacientů ze skupiny 3 mg/kg respondéry PASI 75. Mezi týdny 6 a 26 se příznaky psoriázy postupně vrátily s mediánem času do relapsu choroby > 20 týdnů. Nebyl pozorován žádný rebound fenomén.

Studie EXPRESS hodnotila účinnost indukční a udržovací terapie infliximabem u 378 pacientů s psoriázou s plaky. Pacienti obdrželi dávku 5 mg/kg infliximabu nebo infuze placeba v týdnech 0, 2 a 6, následovala udržovací terapie každých 8 týdnů do týdne 22 ve skupině placebo a do týdne 46 ve skupině infliximabu. Ve 24. týdnu byla skupina placebo převedena na indukční terapii infliximabem (5 mg/kg) následovanou udržovací terapií infliximabem (5 mg/kg). Psoriáza nehtů se hodnotila pomocí indexu NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index). Předchozí léčbu PUVA, methotrexátem, cyklosporinem či acitretinem obdrželo 71,4 % pacientů, ačkoliv nebyli nutně na léčbu rezistentní. Hlavní výsledky jsou uvedeny v tabulce 10. U pacientů léčených infliximabem byly významné klinické odpovědi PASI 50 patrné při první návštěvě (2. týden) a odpovědi PASI 75 při druhé návštěvě (6. týden). Účinnost byla u podskupiny pacientů, kteří byli dříve systémově léčeni, podobná jako u celkové sledované populace.

Tabulka 10
Souhrn odpovědí PASI, PGA odpovědí a procent pacientů se všemi nehty vyčištěnými v týdnech 10, 24 a 50. EXPRESS.

	Placebo → Infliximab	
	5 mg/kg (ve 24. týdnu)	Infliximab 5 mg/kg
10. týden		
N	77	301
≥ 90 % zlepšení	1 (1,3 %)	172 (57,1 %) ^a
≥ 75 % zlepšení	2 (2,6 %)	242 (80,4 %) ^a
≥ 50 % zlepšení	6 (7,8 %)	274 (91,0 %)
PGA skóre: žádná (0) či minimální (1)	3 (3,9 %)	242 (82,9 %) ^{ab}
PGA skóre: žádná (0), minimální (1) či mírná (2)	14 (18,2 %)	275 (94,2 %) ^{ab}
24. týden		
N	77	276
≥ 90 % zlepšení	1 (1,3 %)	161 (58,3 %) ^a
≥ 75 % zlepšení	3 (3,9 %)	227 (82,2 %) ^a
≥ 50 % zlepšení	5 (6,5 %)	248 (89,9 %)
PGA skóre: žádná (0) či minimální (1)	2 (2,6 %)	203 (73,6 %) ^a
PGA skóre: žádná (0), minimální (1) či mírná (2)	15 (19,5 %)	246 (89,1 %) ^a
50. týden		
N	68	281
≥ 90 % zlepšení	34 (50,0 %)	127 (45,2 %)
≥ 75 % zlepšení	52 (76,5 %)	170 (60,5 %)
≥ 50 % zlepšení	61 (89,7 %)	193 (68,7 %)
PGA skóre: žádná (0) či minimální (1)	46 (67,6 %)	149 (53,0 %)
PGA skóre: žádná (0), minimální (1) či mírná (2)	59 (86,8 %)	189 (67,3 %)
Všechny nehty vyčištěné^c		
10. týden	1/65 (1,5 %)	16/235 (6,8 %)
24. týden	3/65 (4,6 %)	58/223 (26,0 %) ^a
50. týden	27/64 (42,2 %)	92/226 (40,7 %)

a $p < 0,001$, pro každou ze skupin s infliximabem oproti kontrole.

b $n = 292$.

c Analýza byla založena na subjektech s psoriázou nehtů při zařazení (81,8 % subjektů). Průměrné vstupní skóre NAPSI bylo ve skupině s infliximabem 4,6, respektive 4,3 ve skupině s placebem.

Významné zlepšení oproti výchozím hodnotám bylo prokázáno u DLQI ($p < 0,001$) a u skóre fyzické a mentální složky SF 36 ($p < 0,001$ pro srovnání každé složky).

Pediatrická populace

Crohnova choroba u dětí (6 až 17 let)

Ve studii REACH 112 pacientů (6 až 17 let, průměrný věk 13,0 let) se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (median u dětí CDAI v průměru 40) a s nedostatečnou reakcí na konvenční léčbu dostávalo infiximab v dávce 5 mg/kg v týdnu 0, 2 a 6. U všech pacientů byla požadována stabilní dávka 6-MP, AZA nebo MTX (35 % zároveň dostávalo při zařazení do studie kortikosteroidy). Pacienti, u kterých lékař v týdnu 10 zjistil klinickou odpověď, byli randomizováni a dostávali infiximab v dávce 5 mg/kg buď v 8-týdenních, nebo v 12-týdenních intervalech jako udržovací léčbu. Pokud odpověď během udržovací léčby vymizela, bylo možné přejít k vyšší dávce (10 mg/kg) a/nebo ke kratšímu dávkovacímu intervalu (8 týdnů). Třicet dva (32) z hodnocených pediatrických pacientů přešlo k této léčbě (9 subjektů ve skupině s udržovací léčbou s 8-týdenním intervalem a 23 subjektů ve skupině s udržovací léčbou s 12-týdenním intervalem). U dvaceti čtyř z těchto pacientů (75,0 %) bylo po tomto přechodu znovu dosaženo klinické odpovědi. Podíl subjektů s klinickou odpovědí v týdnu 10 byl 88,4 % (99/112). Podíl subjektů s klinickou remisí v týdnu 10 byl 58,9 % (66/112).

V týdnu 30 byl podíl subjektů s klinickou remisí vyšší ve skupině s 8-týdenním intervalem (59,6 %, 31/52) než ve skupině s 12-týdenním intervalem (35,3 %, 18/51; $p=0,013$). V týdnu 54 byla tato čísla 55,8 % (29/52) ve skupině s udržovací léčbou s 8-týdenním intervalem, respektive 23,5 % (12/51) ve skupině s udržovací léčbou s 12-týdenním intervalem ($p < 0,001$).

Údaje o píštělích vycházejí ze skóre PCDAI. Z 22 subjektů ze sloučených skupin s udržovací léčbou s 8- a 12-týdenními intervaly, které měly při zařazení do studie píštěle, mělo 63,6 % (14/22) úplnou odezvu na léčbu píštělí v týdnu 10, respektive 59,1 % (13/22) a 68,2 % (15/22) v týdnu 30 a 54.

Navíc bylo oproti stavu při zařazení zaznamenáno významné zlepšení kvality života a úrovně i významná redukce užívání kortikosteroidů.

Ulcerózní kolitida u dětí (6 až 17 let)

Bezpečnost a účinnost infiximabu byly hodnoceny v multicentrickém, randomizovaném, nezaslepeném, paralelně uspořádaném klinickém hodnocení (C0168T72) u 60 pediatrických pacientů ve věku od 6 do 17 let (medián věku 14,5 let) se středně závažnou nebo závažnou aktivní ulcerózní kolitidou (Mayo skóre od 6 do 12; endoskopické subskóre ≥ 2) s neadekvátní odpovědí na konvenční léčbu. Při vstupu do klinického hodnocení 53 % pacientů užívalo imunomodulační léčbu (6-MP, AZA a/nebo MTX) a 62 % pacientů užívalo kortikosteroidy. Ukončení podávání imunomodulátorů a snižování dávek kortikosteroidů bylo povoleno po 0. týdnu.

Všichni pacienti podstoupili indukční režim 5 mg/kg infiximabu v 0, 2. a 6. týdnu. Pacienti, kteří neodpovídali na infiximab v 8. týdnu ($n=15$), léčivý přípravek dále neužívali a později se vrátili na následné sledování bezpečnosti. V 8. týdnu bylo randomizováno 45 pacientů, kteří užívali 5 mg/kg infiximabu jako udržovací léčbu buď v 8 nebo ve 12 týdenních intervalech.

Poměr pacientů s klinickou odpovědí na léčbu v 8. týdnu byl 73,3 % (44/60). Klinická odpověď v 8 týdnu pro skupinu se současnou imunomodulační léčbou při vstupu i pro skupinu bez této léčby byla podobná. Klinická remise v 8. týdnu měřená pomocí skóre indexu aktivity ulcerózní kolitidy u dětí (PUCAI) byla 33,3 % (17/51).

V 54. týdnu byl poměr pacientů s klinickou remisí měřenou dle skóre PUCAI 38 % (8/21) ve skupině s udržovací léčbou podávanou po 8 týdnech a 18 % (4/22) ve skupině s udržovací léčbou podávanou po 12 týdnech. U pacientů užívajících kortikosteroidy při vstupu byl poměr pacientů v remisi

a neužívajících kortikosteroidy v 54. týdnu 38,5 % (5/13) u udržovací léčby podávané v režimu po 8 týdnech a 0 % (0/13) u udržovací léčby podávané v režimu po 12 týdnech.

V tomto klinickém hodnocení bylo více pacientů ve skupině 12 až 17 let věku, než ve skupině 6 až 11 let věku (45/60 vs 15/60). I když je počet pacientů v každé podskupině příliš malý na to, aby byly stanoveny definitivní závěry o vlivu věku, byl zde vyšší počet pacientů v mladší věkové skupině, u kterých bylo zvyšováno dávkování nebo byla ukončena léčba z důvodu nedostatečného účinku.

Jiné pediatrické indikace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím infliximab u všech podskupin pediatrické populace v léčbě revmatoidní artritidy, juvenilní idiopatické artritidy, psoriatické artritidy, ankylozující spondylitidy, psoriázy a Crohnovy choroby (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Jednorázové intravenózní infuze infliximabu v dávkách 1, 3, 5, 10 nebo 20 mg/kg, ukazují přímý a lineární vztah mezi velikostí podané dávky a maximální sérovou koncentrací (C_{max}) a plochou pod křivkou koncentrací v čase (AUC). Distribuční objem při ustáleném stavu (průměrná hodnota V_d byla 3,0 až 4,1 litrů), nezávisel na velikosti dávky, což svědčí o tom, že infliximab je distribuován převážně v cévním kompartmentu. Nebyly pozorovány žádné časové závislosti farmakokinetických parametrů. Eliminační mechanismy infliximabu dosud nebyly popsány. Nezměněný infliximab nebyl v moči detekován. U pacientů s revmatoidní artritidou nebyly zjištěny větší změny v clearanci nebo distribučním objemu v závislosti na věku nebo hmotnosti. Farmakokinetika infliximabu u starších pacientů nebyla studována. Studie nebyly provedené též u pacientů s nemocemi jater a ledvin.

Při jednorázových dávkách 3, 5 nebo 10 mg/kg, byly průměrné hodnoty C_{max} 77, 118 a 277 mikrogramů/ml. Průměrný poločas eliminace při těchto dávkách byl v rozmezí 8 až 9,5 dnů. U většiny pacientů je možno stanovit infliximab v séru nejméně 8 týdnů po doporučené jednorázové dávce 5 mg/kg u Crohnovy choroby a u revmatoidní artritidy po udržující dávce 3 mg/kg každý 8. týden.

Následkem opakovaného podávání infliximabu (5 mg/kg v 0., 2. a 6. týdnu u Crohnovy choroby s píštělemi a 3 nebo 10 mg/kg každý 4. nebo 8. týden u revmatoidní artritidy) je nepatrná akumulace infliximabu v séru po druhé dávce. Další klinicky významná akumulace nebyla pozorována. U většiny pacientů s Crohnovou chorobou s píštělemi byl infliximab detekován v séru po dobu 12-ti týdnů (v rozmezí 4-28 týdnů) při stanoveném dávkovacím režimu.

Pediatrická populace

Populační farmakokinetická analýza založena na údajích získaných od pacientů s ulcerózní kolitidou (N=60), Crohnovou chorobou (N=112), juvenilní revmatoidní artritidou (N=117) a Kawasakiho chorobou (N=16) při celkovém věkovém rozpětí od 2 měsíců do 17 let naznačila, že expozice infliximabu byla nelineárně závislá na tělesné hmotnosti. Po podání 5 mg/kg infliximabu každých 8 týdnů, byla predikovaná střední hodnota ustáleného stavu expozice infliximabu (plocha pod křivkou koncentrace-čas v ustáleném stavu, AUC_{ss}) u pediatrických pacientů od 6 do 17 let v průměru o 20 % nižší než predikovaná střední hodnota ustáleného stavu expozice léčivému přípravku u dospělých. Střední hodnota AUC_{ss} u pediatrických pacientů ve věku od 2 let do věku méně než 6 let byla predikována o 40 % nižší než u dospělých, ačkoliv počet pacientů podporujících tento odhad je omezen.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Infliximab se nevyznačuje zkříženou reakcí s TNF_α získaným od jiných živočišných druhů, než jen od člověka a šimpanze. Vzhledem k tomu je k dispozici jen omezené množství obvyklých preklinických dat ve vztahu k bezpečnosti léku. Ve studiích toxicity, provedené u myši za užití analogických

protilátek selektivně inhibujících funkční aktivitu myšičího TNF_α , nebyla zjištěna mateřská toxicita, embryotoxicita nebo teratogenicita. Ve studii fertility a celkové reprodukční funkce docházelo ke snížení počtu březích myší podáváním stejných analogických protilátek. Není známo, zda tento nález je následkem účinku na samce a/nebo samice. V šesti měsíční studii toxicity s opakovaným podáváním u myší, při užití stejných analogických protilátek proti myšičímu TNF_α , byly pozorovány krystalické usazeniny na oční čočce u některých myšičích samečů. Žádná specifická oftalmologická vyšetření u pacientů, která by objasnila závažnost těchto nálezů pro člověka, nebyla provedena.

Dlouhodobé studie na vyhodnocení karcinogenního potenciálu infliximabu nebyly provedeny. Studie u myší s deficitem v TNF_α neprokázaly zvýšení výskytu zhoubného bujení, i když byly vystaveny látkám, podněcujícím nádorové bujení a/nebo umožňujícím jeho nové vzplanutí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharosa
Polysorbát 80
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného.

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Před rozpuštěním

5 let při teplotě 2 °C – 8 °C.

Přípravek Inflectra může být uchováván při teplotách maximálně až do 25 °C jednorázově po dobu až 6 měsíců, nesmí ale překročit původní dobu použitelnosti. Nová doba použitelnosti musí být napsána na krabičku. Po vyjmutí z chladničky nesmí být přípravek Inflectra do chladničky vrácen.

Po rekonstituci a naředění

Chemická a fyzikální stabilita rekonstituovaného roztoku byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být infuzní roztok použit okamžitě a doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku při teplotě až do 25 °C před jeho rekonstitucí jsou uvedeny v bodě 6.3.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněná injekční lahvička typu I se zátkou z (butylové) pryže a aluminiovou pertlí s odtrhacím víčkem.

Velikost balení 1, 2, 3, 4, 5 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

1. Potřebnou dávku a počet potřebných injekčních lahviček přípravku Inflectra je třeba vypočítat. Jedna injekční lahvička přípravku Inflectra obsahuje 100 mg infliximabu. Je třeba vypočítat, jaký bude požadovaný celkový objem roztoku přípravku Inflectra.
2. Za aseptických podmínek se rozpustí obsah každé injekční lahvičky přípravku Inflectra v 10 ml vody na injekci, a to za použití injekční stříkačky s jehlou 21-gauge (0,8 mm) nebo menší. Je třeba odstranit z hrdla injekční lahvičky odtrhací víčko a otřít hrdlo tamponem namočeným v 70% lihu. Středem pryžové zátky je třeba zasunout do injekční lahvičky injekční jehlu a vstříknout do ní nataženou vodu na injekci, a to směrem na skleněnou stěnu injekční lahvičky. Injekční lahvičkou je nutno zatočit, aby se roztok jemně promíchal a prášek rozpustil. Je třeba se vyhnout příliš dlouhému nebo agresivnímu pohybování injekční lahvičkou. **INJEKČNÍ LAHVIČKOU SE NESMÍ TŘEPAT.** Při rozpuštění se může vytvořit pěna. Rozpuštěný roztok se nechá ustát po dobu 5 minut. Roztok by měl být bezbarvý až světle žlutý a opalizující. Může se v něm objevit menší počet průsvitných částic, neboť infliximab je protein. Roztok se nesmí používat, pokud se v něm objeví neprůhledné či jiné cizí částice nebo je odlišně zbarven.
3. Požadovaný objem připraveného roztoku přípravku Inflectra je třeba doplnit na objem 250 ml roztokem chloridu sodného na infuzi 9 mg/ml (0,9%). Neřed'te rekonstituovaný roztok přípravku Inflectra žádným jiným rozpouštědlem. Ředění může být provedeno tak, že odeberete objem roztoku chloridu sodného na infuzi 9 mg/ml (0,9%) z 250ml skleněné láhve nebo infuzního vaku ekvivalentní objemu rozpuštěného přípravku Inflectra. Potom se pomalu přidá požadované množství roztoku přípravku Inflectra do infuzní láhve o objemu 250 ml nebo vaku a jemně se promíchá. Pro objemy větší než 250 ml použijte buď větší infuzní vak (např. 500 ml, 1000 ml), nebo více 250ml infuzních vaků, tak aby se zabezpečilo, že koncentrace infuzního roztoku nepřekročí 4 mg/ml.
4. Připravený infuzní roztok musí být podáván po dobu ne kratší, než je doporučená doba infuze (viz bod 4.2). Lze použít pouze infuzní set s in-line vestavěným sterilním, nepyrogeenním filtrem s nízkou vazbou bílkovin (velikost pórů 1,2 mikrometru nebo méně). Vzhledem k tomu, že přípravek neobsahuje žádné konzervační přísady, doporučuje se podat roztok pro infuzi co nejdříve, nejpozději však do 3 hodin po rekonstituci a naředění. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce/ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Jakékoli zbylé množství infuzního roztoku se nesmí uchovávat pro opakované použití.
5. Před podáním je třeba přípravek Inflectra vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje cizí částice nebo není odlišně zbarven. Roztok nesmí být použit, pokud se v něm objeví neprůhledné či jiné cizí částice nebo odlišné zbarvení.
6. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/13/854/001

EU/1/13/854/002

EU/1/13/854/003

EU/1/13/854/004

EU/1/13/854/005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10.09.2013

Datum posledního prodloužení registrace: 21.06.2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. února 2019

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.