

# SOUHRN ÚDAJ O PÍPRAVKU

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Remicade 100 mg prášek pro přípravu koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg infliximabum. Infliximab je chimérická lidská-myší IgG1 monoklonální protilátka, vyráběná rekombinantní DNA technologií. Po rozpuštění obsahuje jeden ml roztoku 10 mg infliximabu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku.

Prášek je lyofilizovaný bílý granulát.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Revmatoidní artritida:

Remicade v kombinaci s methotrexátem je indikován pro redukci známek a příznaků jakož i zlepšení fyzické funkce u:

- dospělých pacientů s aktivní chorobou, jestliže odpověď na antirevmatická léčiva modifikující chorobu (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:

Remicade je indikován pro:

- léčbu těžké 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.
- léčbu 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:

Remicade je indikován pro léčbu těžké aktivní Crohnovy choroby u pediatrických pacientů ve věku 6 až 17 let, kteří nereagovali na konvenční léčbu zahrnující kortikosteroid, imunomodulátor a primární nutriční terapii; nebo kteří tuto léčbu netolerují nebo u kterých je kontraindikována. Remicade byl studován pouze v kombinaci s konvenční imunosupresivní léčbou.

#### Ulcerózní kolitida:

Remicade je indikován pro léčbu středně závažné až závažné aktivní ulcerózní kolitidy u dospělých pacientů adekvátně nereagujících na konvenční léčbu včetně kortikosteroidů a 6-merkaptopurin (6-MP) nebo azathioprin (AZA), nebo kteří tuto léčbu netolerují nebo u kterých je kontraindikována.

#### Ankylozující spondylitida:

Remicade je indikován pro léčbu závažné, aktivní ankylozující spondylitidy u dospělých pacientů, kteří nereagovali adekvátně na konvenční léčbu.

#### Psoriatická artritida:

Remicade je indikován pro léčbu aktivní a progresivní psoriatické artritidy u dospělých pacientů v případě, že u nich nebyla předchozí odpověď na léčbu DMARD adekvátní.

Remicade by měl být podáván

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

U přípravku Remicade 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:

Remicade je indikován pro léčbu středně až velmi závažné psoriázy s plaky u dospělých pacientů, u nichž selhala, byla kontraindikována či nebyla tolerována jiná systémová léčba včetně cyklosporinu, methotrexátu nebo PUVA (viz bod 5.1).

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

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

Remicade by měl být podáván intravenózně. Doporučené trvání infuze je pro pacienty s různými indikacemi uvedeno níže u příslušné indikace. Všichni pacienti, kterým je podáván Remicade 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 předléčeni např. antihistaminikem, hydrokortisonem a/nebo paracetamolem a rychlost infuze může být snížena (viz bod 4.4).

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

Pokyny pro přípravu a podání viz bod 6.6.

*Dospělí (≥ 18 let)*

#### Revmatoidní artritida

Pacienti doposud neléčení přípravkem Remicade: 3 mg/kg podané ve formě intravenózní infuze trvající 2 hodiny a následně další infuze 3 mg/kg ve 2. a 6. týdnu po první infuzi a pak každý 8. týden. U pečlivě vybraných pacientů s revmatoidní artritidou, kteří tolerovali tři úvodní 2-hodinové infuze přípravku Remicade je možné uvažovat o podání následných infuzí netrvajících méně než 1 hodinu. Zkrácené infuze dávek > 6 mg/kg nebyly studovány.

Remicade 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 dojde po uplynutí tohoto období ke ztrátě odpovědi, 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, by mělo být pečlivě přehodnoceno pokračování léčby.

#### Těžká, aktivní Crohnova choroba

5 mg/kg podaných ve formě intravenózní infuze trvající 2 hodiny 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 by se mělo pokračování v léčbě znovu pečlivě zvážit.

#### Crohnova choroba s píštělemi

5 mg/kg podaných ve formě intravenózní infuze trvající 2 hodiny 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 přípravkem Remicade 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 by se mělo 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

5 mg/kg podaných ve formě intravenózní infuze trvající 2 hodiny 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, by mělo být pečlivě přehodnoceno pokračování léčby.

#### Ankylozující spondylitida

5 mg/kg podaných ve formě intravenózní infuze trvající 2 hodiny 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

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

#### Psoriáza

5 mg/kg podaných ve formě intravenózní infuze trvající 2 hodiny 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, Remicade 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 přípravkem Remicade kratším než 1 rok (viz body 4.4 a 4.8). Bezpečnost a účinnost opětovného podávání po intervalu bez léčby přípravkem Remicade 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 přípravku Remicade 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 přípravku Remicade znovu zahájeno jednorázovou dávkou následovanou udržovací dávkou podle výše uvedených doporučení.

#### *Starší pacienti (≥ 65 let)*

Specifické studie nebyly s přípravkem Remicade 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).

#### *Pediatrická populace*

##### Crohnova choroba (6 až 17 let)

5 mg/kg podaných ve formě intravenózní infuze trvající 2 hodiny a následně další infuze 5 mg/kg ve 2. a 6. týdnu po první infuzi a pak každých 8 týdnů. Někteří pacienti mohou k udržení klinického prospěchu potřebovat kratší dávkovací interval, zatímco jiným budou dostačovat delší intervaly. Dostupné údaje nepodporují další léčbu infliximabem u pediatrických pacientů, kteří nereagují během prvních 10 týdnů léčby (viz bod 5.1).

U pacientů s Crohnovou chorobou ve věku pod 6 let nebyl Remicade studován.

Vzhledem k nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti není Remicade doporučen pro použití v žádné další pediatrické indikaci (viz bod 4.8: „juvenilní revmatoidní artritida“).

#### *Poškození ledvinných a/nebo jaterních funkcí*

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

### **4.3 Kontraindikace**

Pacienti s hypersenzitivitou na infliximab v anamnéze (viz bod 4.8), na jiné myší proteiny nebo na kteroukoli pomocnou látku.

Pacienti s tuberkulózou nebo s ostatními 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 bod 4.4 a 4.8).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### 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) nebo během několika málo hodin po podání infuze. Jestliže se objeví akutní reakce po 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 přípravkem Remicade, 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 přípravku Remicade 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 přípravkem Remicade. Pacienty 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 přípravkem Remicade musí být pacienti pečlivě monitorováni 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 přípravkem Remicade zahájena.

Zvláštní pozornost by měla být věnována při zvažování užití přípravku Remicade u pacientů trpících chronickou infekcí či 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 ( $TNF_{\alpha}$ ) zprostředkovává zánět a moduluje buněčnou imunitní odpověď. Experimentální data ukazují, že  $TNF_{\alpha}$  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  $TNF_{\alpha}$  může maskovat symptomy infekce, jako je horečka. Časně rozpoznání atypických klinických projevů závažných infekcí a typického klinického projevu vzácných a neobvyklých infekcí je nesmírně důležité s ohledem na minimalizaci časového prodloužení 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 přípravkem Remicade objeví nová infekce, by měli být pečlivě monitorováni a měli by podstoupit kompletní diagnostické vyšetření. Pokud se u pacienta rozvine nová závažná infekce nebo sepsa, podávání přípravku Remicade by mělo být přerušeno a až do zvládnutí infekce by se měla podávat příslušná antimikrobiální či antimykotická terapie.

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

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

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

Před započítím léčby přípravkem Remicade 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, jako tuberkulinový kožní test a rentgen plic, by měla být provedena u všech pacientů (podle místních doporučení). Doporučuje se, aby provedení těchto vyšetření bylo zapsáno do karty pacienta léčeného přípravkem Remicade. 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 přípravkem Remicade 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 přípravkem Remicade.

Jestli je diagnostikována neaktivní (latentní) tuberkulóza, musí být před zahájením léčby přípravkem Remicade 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 přípravku Remicade zvážit antituberkulózní terapie.

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

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

Pacienti s fistulizující Crohnovou chorobou s akutně hnisajícími píštělemi nesmí zahájit léčbu přípravkem Remicade, 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 v riziku infekce HBV by před zahájením léčby přípravkem Remicade měli být vyšetřeni na infekci HBV. Přenašeči HBV, které potřebují léčbu přípravkem Remicade, by měli být pečlivě monitorováni ohledně známek a příznaků aktivní infekce HBV během léčby a po několik měsíců po jejím ukončení. Adekvátní údaje o léčbě pacientů, kteří jsou přenašeči HBV a užívají spolu s terapií antagonistou TNF jako prevenci reaktivace HBV antivirovou léčbu, nejsou k dispozici. U pacientů, u kterých dojde k reaktivaci HBV, by se mělo podávání přípravku Remicade zastavit a měla by se zahájit účinná antivirová terapie s vhodnou podpůrnou léčbou.

#### Poruchy jater a žlučových cest

Po uvedení přípravku Remicade na trh byly velmi vzácně 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  $\geq 5$  krát horní limit normálního rozmezí, je třeba přerušit podávání přípravku Remicade a zajistit pečlivé vyšetření abnormality.

#### Současné podávání TNF-alfa inhibitoru a anakinry

V klinických studiích se současným užíváním anakinry a jiné TNF $\alpha$ -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 $\alpha$  - blokujících látek. Proto se kombinace přípravku Remicade 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 přípravku Remicade a abataceptu se nedoporučuje.

#### Změna mezi biologickými DMARD

Pokud je u pacienta změněna léčba z jedné biologické látky na jinou, musí být monitorovány známky infekce.

#### Vakcinace

Údaje o reakci na očkování živou vakcínou nebo o sekundárním přenosu infekce živou vakcínou u pacientů léčených anti-TNF nejsou k dispozici. Nedoporučuje se podávat živé vakcíny současně. U pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou se před zahájením léčby přípravkem Remicade doporučuje, pokud možno, provést všechny vakcinace podle současných směrnic o očkování.

### Autoimunní procesy

Relativní deficit  $\text{TNF}_\alpha$  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 přípravkem Remicade nesmí být podávána (viz bod 4.8).

### Neurologické příhody

Infliximab a ostatní látky inhibující  $\text{TNF}_\alpha$  byly spojeny ve vzácných případech s oční neuritidou, záchvaty křečí a vznikem 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 léčby přípravkem Remicade před jejím zahájením.

### 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 přípravku Remicade u všech schválených indikací byl výskyt lymfomu u pacientů léčených přípravkem Remicade 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 přípravku Remicade u pacientů se středně závažnou až těžkou chronickou obstrukční plicní chorobou (CHOPN) bylo ve skupině pacientů léčených přípravkem Remicade 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 přípravkem Remicade u těchto pacientů a stejně tak 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 přípravku Remicade. 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 vzácně hlášeny případy hepatosplenického T-buněčného lymfomu. Tento vzácný typ T-buněčného lymfomu se vyznačuje velmi agresivním průběhem onemocnění a obvykle bývá fatální. Všechny případy tohoto onemocnění v souvislosti s přípravkem Remicade se vyskytly u pacientů s Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou a většina z nich byla hlášena u adolescentů nebo mladých dospělých mužů. Všichni tito pacienti užívali léčbu AZA či 6-MP současně s přípravkem Remicade nebo těsně před jeho nasazením. Mělo by se pečlivě zvážit potenciální riziko kombinace AZA či 6-MP s přípravkem Remicade. Riziko rozvoje hepatosplenického T-buněčného lymfomu u pacientů léčených přípravkem Remicade nemůže být vyloučeno (viz body 4.2 a 4.8).

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. Na základě současných údajů není známo, zda léčba infliximabem ovlivňuje riziko vývoje dysplazie nebo karcinomu tlustého střeva (viz bod 4.8).

Jelikož možnost zvýšeného rizika vývoje karcinomu u pacientů s nově diagnostikovanou dysplazií léčenou přípravkem Remicade není stanovena, musí být pečlivě zhodnoceny rizika a přínosy pro jednotlivé pacienty a mělo by být zvaženo přerušování léčby.

#### Srdeční selhání

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

#### Hematologické reakce

U pacientů, kterým byly podávány blokátory TNF, včetně přípravku Remicade, 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). Přerušování léčby přípravkem Remicade by se mělo zvažovat u pacientů s potvrzenými významnými hematologickými abnormalitami.

#### Ostatní

Zkušenosti s posouzením bezpečnosti léčby přípravkem Remicade u pacientů, kteří podstoupili chirurgické výkony, včetně artroplastiky, jsou omezené. Při plánování chirurgického výkonu je třeba vzít v úvahu dlouhý poločas eliminace infliximabu. Pacient léčený přípravkem Remicade, 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. Dostupné údaje ukazují, že infliximab striktury nezhoršuje ani nevyvolává.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

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 přípravku Remicade a anakinry nebo abataceptu se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Současně s přípravkem Remicade se nedoporučuje aplikovat živé vakcíny (viz bod 4.4).

### **4.6 Těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Hlášení po uvedení na trh přibližně u 300 těhotných léčených infliximabem nenaznačují neočekávané účinky na výsledek těhotenství. Vzhledem k jeho inhibici TNF $\alpha$  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 $\alpha$  nebyla zjištěna toxicita pro matku ani žádné embryotoxické ani teratogenní účinky (viz bod 5.3).

Dostupná klinická zkušenost je příliš omezená, aby mohlo být vyloučeno riziko, a proto se podávání infliximabu v průběhu těhotenství nedoporučuje.

#### Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí užívat adekvátní antikoncepci k zábraně otěhotnění a v jejím užívání pokračovat nejméně 6 měsíců po poslední kúře přípravkem Remicade.

#### 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 přípravkem Remicade.

#### 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**

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit a používat stroje nebyly provedeny. Remicade může mít menší vliv na schopnost řídit a používat stroje. Po podání přípravku Remicade se mohou objevit závratě (viz bod 4.8).

### **4.8 Nežádoucí účinky**

V klinických studiích s infliximabem byly nežádoucí účinky pozorovány u přibližně 60 % nemocných léčených infliximabem a u 40 % pacientů z placebové skupiny. Nežádoucí účinky spojené s infuzí byly nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky. Nejčastější příčinou pro přerušení léčby byly nežádoucí účinky spojené s infuzí (dušnost, kopřivka a bolest hlavy).

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). Protože nežádoucí účinky po uvedení přípravku na trh jsou hlášeny dobrovolně u populace nejisté velikosti, není možné odhadnout jejich frekvenci. Frekvence těchto nežádoucích účinků je tedy kategorizována jako není známo. 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**

Infekce a infestace	<p>Časté: Virové infekce (např. chřipková onemocnění, infekce virem herpes simplex).</p> <p>Méně časté: Tuberkulóza, bakteriální infekce (např. sepse, celulitis, abscesy), plísňové infekce, (např. kandidóza).</p> <p>Není známo: Oportunní infekce (jako invazivní mykotické infekce [pneumocystóza, histoplazmóza, aspergilóza, kokcidiodomykóza, kryptokokóza, blastomykóza], bakteriální infekce [atypické mykobakteriální, listerióza, salmonelóza] a virové infekce [cytomegalovirus]), parazitární infekce, reaktivace hepatitidy B.</p>
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	<p>Vzácné: Lymfom</p> <p>Není známo: Hepatosplenický T-lymfom (primárně u adolescentů a mladších dospělých s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou), ne Hodgkinův lymfom, Hodgkinova choroba, leukemie</p>
Poruchy krve a lymfatického systému	<p>Méně časté: Neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, anemie, lymfopenie, lymfadenopatie, lymfocytóza.</p> <p>Není známo: Agranulocytóza, trombotická trombocytopenická purpura, pancytopenie, hemolytická anemie, idiopatická trombocytopenická purpura.</p>
Poruchy imunitního systému	<p>Časté: Reakce podobná sérové nemoci (serum sickness-like reakce).</p> <p>Méně časté: Anafylaktická reakce, lupus-like syndrom, alergický respirační příznak.</p> <p>Není známo: Anafylaktický šok, sérová nemoc, vaskulitida.</p>
Psychiatrické poruchy	<p>Méně časté: Deprese, amnézie, agitace, zmatenost, insomnie, somnolence, nervozita, apatie.</p>
Poruchy nervového systému	<p>Časté: Bolest hlavy, vertigo, závratě.</p> <p>Méně časté: Demyelinizační poruchy centrálního nervového systému (připomínající sklerózu multiplex).</p> <p>Vzácné: Meningitida.</p> <p>Není známo: Periferní demyelinizační poruchy (například Gullain-Barré syndrom, chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie a multifokální motorická neuropatie), demyelinizační poruchy centrálního nervového systému (například oční neuritida), transverzní myelitida, záchvaty, neuropatie, hypestezie, parestezie.</p>
Poruchy oka	<p>Méně časté: Endoftalmitida, keratitida, konjunktivitida, periorbitální edém, hordeolum.</p> <p>Není známo: Dočasná ztráta zraku vyskytující se během nebo do dvou hodin po infuzi.</p>
Srdeční poruchy	<p>Méně časté: Zhoršení srdečního selhání, arytmie, synkopa, bradykardie, cyanóza, palpitace.</p> <p>Vzácné: Tachykardie.</p> <p>Není známo: Myokardiální ischemie/myokardiální infarkt vyskytující se během nebo do dvou hodin po infuzi, srdeční selhání, perikardiální efuze.</p>

Cévní poruchy	Časté: Zrudnutí. Méně časté: Hypotenze, periferní ischemie, hypertenze, tromboflebitida, hematom, ekchymóza, petechie, vazospasmus, nával. Vzácné: Selhání cirkulace.
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Časté: Infekce dolních cest dýchacích (např. bronchitida, pneumonie), infekce horních cest dýchacích, sinusitida, dyspnoe. Méně časté: Plicní edém, bronchospasmus, pleuritida, epistaxe. Vzácné: Pleurální efuze. Není známo: Intersticiální onemocnění plic (včetně rychle progredujícího onemocnění, pulmonární fibrózy a pneumonitidy).
Gastrointestinální poruchy	Časté: Bolesti břicha, průjem, neusea, dyspepsie. Méně časté: Divertikulitida, gastroezofageální reflux, obstipace, cheilitida. Vzácné: Intestinální perforace, gastrointestinální krvácení, intestinální stenóza. Není známo: Pankreatitida.
Poruchy jater a žlučových cest	Časté: Zvýšené transaminázy. Méně časté: Cholecystitida, abnormální funkce jater. Vzácné: Hepatitida. Není známo: Jaterní selhání, autoimunitní hepatitida, hepatocelulární poškození, žloutenka.
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté: Urtikarie, exantém, pruritus, hyperhidróza, suchost kůže. Méně časté: Bulózní erupce, furunkulóza, plísňová dermatitida, onychomykóza, ekzém, seborrhoea, rosacea, kožní papilom, hyperkeratóza, alopecie, abnormální kožní pigmentace. Není známo: Toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, nově vzniklá psoriáza nebo její zhoršení, včetně pustulózní psoriázy (primárně dlaní a plosky nohou), erythema multiforme.
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Méně časté: Artralgie, myalgie, bolest zad.
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté: Pyelonefritida, infekce močových cest.
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté: Vaginitida.
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté: Reakce spojená s infuzí, bolest na prsou, únava, horečka. Méně časté: Zhoršené hojení, reakce v místě injekce, zimnice, edém, bolest. Vzácné: Granulomatózní léze.
Vyšetření	Méně časté: Pozitivní autoprotilátka, abnormální faktor komplementu.

**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 až 2 hodin po ukončení infuze. V klinických studiích byly reakce na infuze zaznamenány přibližně u 20 % pacientů léčených infliximabem a přibližně u 10 % pacientů z placebové skupiny. 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. V klinickém hodnocení u pacientů s revmatoidní artritidou (ASPIRE) 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.

Po uvedení na trh byly s podáváním přípravku Remicade spojeny případy reakcí podobných anafylaktickým, včetně laryngeálního/faryngeálního otoku a závažného bronchospazmu, a záchvaty křečí. Výjimečně vzácně byly také hlášeny případy dočasné ztráty zraku a myokardiální ischémie/myokardiálního infarktu vyskytující se během nebo do dvou hodin po infuzi.

Reakce na infuzi po opětovném podání přípravku Remicade: 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 přípravku Remicade (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 přípravkem Remicade 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 přípravkem Remicade kratším než 1 rok. Ve studiích zaměřených na psoriázu se časné v průběhu léčby objevovaly reakce opožděné hypersenzitivity. Známky a příznaky zahrnovaly myalgiu 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 přípravkem Remicade delším než 1 rok, ale omezená data z klinických studií nasvědčují zvýšenému riziku opožděné hypersenzitivity s prodlužujícím se intervalem bez léčby přípravkem Remicade.

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 %.

Imunogenicita: 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 dostávali udržovací léčbu, se vyvinuly protilátky proti infliximabu přibližně v 6–13 %. 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 přípravkem Remicade 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).

**Malignita a lymfoproliferativní poruchy:** V klinických studiích s infliximabem, v rámci nichž bylo léčeno 5 780 pacientů, reprezentujících 5 494 pacientoroků 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 pacientoroků.

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

V období od srpna 1998 do srpna 2005 bylo po uvedení na trh, v klinických studiích a v registrech hlášeno 1 909 případů s podezřením na malignitu (321 u pacientů s Crohnovou chorobou, 1 302 u pacientů s revmatoidní artritidou a 286 u pacientů s ostatními nebo neznámými indikacemi). Mezi nimi bylo 347 případů lymfomu. Předpokládaná expozice v průběhu tohoto období je 1 909 941 pacientoroků od první expozice (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 pacientů léčeno přípravkem Remicade 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.

U pacientů s Crohnovou chorobou a ulcerózní kolitidou, léčených přípravkem Remicade, byly po uvedení na trh hlášeny vzácné případy hepatosplenického T-buněčného lymfomu, přičemž většinou se jednalo o adolescenty nebo mladé dospělé muže (viz bod 4.4).

**Srdeční selhání:** Ve studii fáze II, provedené za účelem zhodnocení přípravku Remicade u městnavého srdečního selhání (CHF), byla pozorována vyšší incidence mortality způsobená zhoršením srdečního selhání u pacientů léčených přípravkem Remicade, 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 přípravku Remicade 5 mg/kg, 10 mg/kg nebo placebem po dobu 6 týdnů. Za 38 týdnů zemřelo 9 ze 101 pacientů léčených přípravkem Remicade (2 při 5 mg/kg a 7 při 10 mg/kg) ve srovnání s jedním úmrtím ze 49 pacientů, kteří dostávali placebo.

V hlášeních po uvedení na trh byly u pacientů užívajících Remicade případy zhoršení srdečního selhání, s identifikovatelnými urychlujícími faktory nebo bez nich. Po uvedení na trh byla také vzácná

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 Remicade, pozorováno mírné nebo střední zvýšení ALT a AST bez progresu k závažnému poškození jater. Bylo pozorováno zvýšení ALT  $\geq 5$  x horní limit normálního rozmezí (viz Tabulka 2). Zvýšení aminotransferáz bylo pozorováno (ALT častěji než AST) z větší části u pacientů léčených přípravkem Remicade než u kontrol, jak při podávání přípravku Remicade 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 přípravku Remicade nebo modifikací doprovodné léčby. Při sledování po uvedení na trh byly hlášeny u pacientů, kteří dostávali Remicade, velmi vzácné 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 <sup>3</sup>		Průměrná doba sledování (týdny) <sup>4</sup>		$\geq 3$ x horní limit normy		$\geq 5$ x horní limit normy	
	placebo	infiximab	placebo	infiximab	placebo	infiximab	placebo	infiximab
Revmatoidní artritida <sup>1</sup>	375	1087	58,1	58,3	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Crohnova choroba <sup>2</sup>	173	703	54,1	54,1	3,5 %	5,1 %	0,0 %	1,7 %
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 %
Ankylozující spondylitida	76	275	24,1	101,9	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %
Psoritická 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 %

<sup>1</sup> Pacienti s placebem dostávali metotrexat, zatímco pacienti s infiximabem dostávali infiximab i metotrexat.

<sup>2</sup> Pacienti s placebem ve 2 studiích fáze III Crohnovy choroby, ACCENT I a ACCENT II, dostávali úvodní dávku infiximabu 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 infiximab, byli při analýze ALT zahrnuti do skupiny s infiximabem.

<sup>3</sup> Počet pacientů, u kterých byla hodnocena ALT.

<sup>4</sup> Průměrná doba sledování se týká léčených pacientů.

Antinukleární protilátky (ANA)/protilátky proti dvouvláknové DNA (dsDNA): V klinických studiích se přibližně u poloviny pacientů léčených infiximabem, 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 infiximabem ve srovnání s 0 % z placebem léčených pacientů. V posledním vyhodnocení 57 % pacientů léčených infiximabem zůstávalo proti dsDNA pozitivní. Nicméně zprávy o lupusu nebo lupus-like syndromu zůstávají méně časté.

*Další informace o zvláštních populacích*

*Pediatriká populace*

#### Pacienti s juvenilní revmatoidní artritidou:

Remicade byl zkoumán v klinické studii se 120 pacienty (věkové rozmezí: stáří 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 přípravku Remicade 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.

#### Imunogenicita

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.

#### Pediatričtí 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: anemie (10,7 %), krev ve stolici (9,7 %), leukopenie (8,7 %), zrudnutí (8,7 %), virové infekce (7,8 %), neutropenie (6,8 %), zlomeniny kostí (6,8 %), bakteriální infekce (5,8 %) a alergické reakce dýchacího traktu (5,8 %). 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.

#### Imunogenicita

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 hltanu, nejčastější hlášenou závažnou infekcí byl absces. Byly hlášeny tři případy pneumonie (1 závažný) a 2 případy pásového oparu (oba nezávažné).

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).

## 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: Inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF $\alpha$ ), ATC kód: L04AB02.

*Farmakodynamické vlastnosti:*

Infliximab je chimérická lidská-myší monoklonální protilátka, která se váže s vysokou afinitou na rozpustné a transmembránové formy TNF $\alpha$ , ale ne na lymfotoxin  $\alpha$  (TNF $\beta$ ). Infliximab inhibuje funkční aktivitu TNF $\alpha$  v širokém spektru *in vitro* biologických metodik. Infliximab zabraňoval vývoji polyartritidy u transgenických myší, u kterých se vyvinula polyartritida jako výsledek vrozené exprese lidského TNF $\alpha$ , a když byl podáván po vzniku nemoci, umožnil léčbu erodovaných kloubů. *In vivo* tvoří infliximab velmi rychle stabilní komplexy s lidským TNF $\alpha$ , a současně s tím ztrácí TNF $\alpha$  svou bioaktivitu.

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

*Klinická účinnost*

Revmatoidní artritida

Účinnost infliximabu 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 ( $\leq 10$  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 odpovědí na 5 zbývajících kritérií. Strukturální poškození kloubů (eroze a zúžení kloubní štěrbiny) u rukou i nohou bylo hodnoceno změnou oproti výchozí hodnotě podle Sharpova bodovacího systému v modifikaci van der Heijde 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 infliximabu 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 infliximabem ve srovnání s methotrexátem samotným.

Redukce v rychlosti progresu strukturálního poškození kloubů (eroze a zúžení kloubní štěrbiny) byla pozorována v 54. týdnu u všech skupin pacientů, léčených infliximabem (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 infliximabem a samotným methotrexátem.

Tabulka 3

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

	Kontrola <sup>a</sup>	infiximab <sup>b</sup>				Celkem Infiximab <sup>b</sup>
		3 mg/kg q 8 týdnů	3 mg/kg q 4 týdny	10 mg/kg q 8 týdnů	10 mg/kg q 4 týdny	
Pacienti s ACR20 odpovědí/ pacienti vyhodnocení (%) <sup>c</sup>	15/88 (17 %)	36/86 (42 %)	41/86 (48 %)	51/87 (59 %)	48/81 (59 %)	176/340 (52 %)
Celkové skóre <sup>d</sup> (van der Heijde- modified Sharp score) Změna oproti výchozí hodnotě (Průměr $\pm$ SD <sup>c</sup> )	7,0 $\pm$ 10,3	1,3 $\pm$ 6,0	1,6 $\pm$ 8,5	0,2 $\pm$ 3,6	-0,7 $\pm$ 3,8	0,6 $\pm$ 5,9
Median <sup>c</sup> (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 (%) <sup>c</sup>	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 <sup>e</sup> (pacienti vyhodnocení)	87	86	85	87	81	339
Průměr ± SD <sup>c</sup>	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

a: 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 + metotrexátem ve srovnání se skupinou léčenou methotrexátem samotným.

Tabulka 4

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

	Infliximab + MTX			Kombinace
	Placebo + MTX	3 mg/kg	6 mg/kg	
Randomizovaní pacienti	282	359	363	722
Procento ACR zlepšení				
Průměr ± SD <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup> )				
Průměr ± SD <sup>a</sup>	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Median	0,43	0,00	0,00	0,00
Zlepšení oproti výchozí hodnotě v HAQ průměr času od 30. do 54. týdne <sup>c</sup>				
Průměr ± SD <sup>d</sup>	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 < 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 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  $\geq 70$  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 závažné aktivní Crohnovy choroby*

Účinnost opakovaných infuzí s infliximabem byla studována v jednoróční 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 % (68/183) 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 <b>30. týden</b>	19 týdnů	38 týdnů (0,002)	> 54 týdnů ( $< 0,001$ )

Klinická odpověď <sup>a</sup>	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)
<b>54. týden</b>			
Klinická odpověď <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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 30. týden u obou skupin s infliximabem porovnávaných s placebovou skupinou ve 30. a 54. týdnu.

#### *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  $\geq 50$  % 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 jednorocní 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 6). Po 6. týdnu bylo možné snižovat dávku kortikoidů.

Tabulka 6: 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	> 40týdnů	< 0,001
<b>54. týden</b>			
Odpověď píštělí (%) <sup>a</sup>	23,5	46,2	0,001
Úplná odpověď píštělí (%) <sup>b</sup>	19,4	36,3	0,009

a:  $\geq 50$  % snížení počtu drénujících píštělí oproti výchozímu stavu za období  $\geq 4$  týdnů

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 placebo významně snižovala potřebu hospitalizací spojených s nemocí a chirurgických zákroků. Navíc bylo pozorováno snížení užívání kortikosteroidů a zlepšení kvality života.

#### 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 infliximab 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 infliximab 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 tří 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) kompletní odpověď 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

Bezpečnost a účinnost přípravku Remicade 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  $\geq 2$ ) 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, Remicade v dávce 5 mg/kg nebo Remicade 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 7

Účinky na klinickou odpověď, klinickou remisi a slizniční hojení v týdnech 8 a 30.

Kombinované údaje z ACT 1 a 2.

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

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

Účinnost přípravku Remicade 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 placeba ( $p < 0,001$ ). Klinická remise a slizniční hojení se v týdnu 54 vyskytla u větší části pacientů ve skupině s kombinovanou léčbou infliximabem ve srovnání se skupinou placeba (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 placeba (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 přerušování klinické remise ve srovnání se skupinou placeba 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 i.v. 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

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  $\geq 4$  a bolest  $\geq 4$  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. týdně, pak pacienti s BASDAI skóre  $\geq 3$  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. týdně 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. týdně 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. týdně 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

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 ( $\geq 5$  oteklých kloubů a  $\geq 5$  citlivých kloubů). 46 % pacientů pokračovalo v užívání stabilních dávek methotrexátu ( $\leq 25$  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 8:

Tabulka 8: Účinek na ACR a PASI ve studiích IMPACT a IMPACT 2

	<u>IMPACT</u>		<u>Infliximab</u> (98. týden)	<u>IMPACT 2*</u>		
	<u>Placebo</u> (16. týden)	<u>Infliximab</u> (16. týden)		<u>Placebo</u> (24. týden)	<u>Infliximab</u> (24. týden)	<u>Placebo</u> (54. týden)
Randomizovaní pacienti	52	52	N/A <sup>a</sup>	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) <sup>b</sup>						
N				87	83	82
Odpověď PASI 75**				1 (1 %)	50 (60 %)	40 (48,8 %)

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

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

<sup>b</sup> 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  $\pm$  SD byl v placebové skupině  $0,82 \pm 2,62$ , naproti tomu v infliximabové skupině činil  $0,70 \pm 2,53$ ;  $p < 0,001$ ). 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

Účinnost infliximabu byla hodnocena ve dvou multicentrických randomizovaných dvojité slepých studiích: SPIRIT a EXPRESS. Pacienti v obou studiích měli psoriázu s plaky (postižený povrch těla [Body Surface Area - BSA]  $\geq 10$  % a skóre oblasti psoriázy a indexu závažnosti [Psoriasis Area and Severity Index - PASI]  $\geq 12$ ). Primárním hodnotícím kritériem bylo v obou studiích procento pacientů, kteří v desátém týdnu dosáhli  $\geq 75$  % 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  $\geq 3$  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 placeba ( $p < 0,001$ ). 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 placeba a do týdne 46 ve skupině infliximabu. Ve 24. týdnu byla skupina placeba 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 9. 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 9

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
<b>10. týden</b>		
n	77	301
≥ 90 % zlepšení	1 (1,3 %)	172 (57,1 %) <sup>a</sup>
≥ 75 % zlepšení	2 (2,6 %)	242 (80,4 %) <sup>a</sup>
≥ 50 % zlepšení	6 (7,8 %)	274 (91,0 %)
PGA skóre: žádná (0) či minimální (1)	3 (3,9 %)	242 (82,9 %) <sup>ab</sup>
PGA skóre: žádná (0), minimální (1) či mírná (2)	14 (18,2 %)	275 (94,2 %) <sup>ab</sup>
<b>24. týden</b>		
n	77	276
≥ 90 % zlepšení	1 (1,3 %)	161 (58,3 %) <sup>a</sup>
≥ 75 % zlepšení	3 (3,9 %)	227 (82,2 %) <sup>a</sup>
≥ 50 % zlepšení	5 (6,5 %)	248 (89,9 %)
PGA skóre: žádná (0) či minimální (1)	2 (2,6 %)	203 (73,6 %) <sup>a</sup>
PGA skóre: žádná (0), minimální (1) či mírná (2)	15 (19,5 %)	246 (89,1 %) <sup>a</sup>
<b>50. týden</b>		
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 %)
<b>Všechny nehty vyčištěné<sup>c</sup></b>		
10. týden	1/65 (1,5 %)	16/235 (6,8 %)
24. týden	3/65 (4,6 %)	58/223 (26,0 %) <sup>a</sup>
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).

## 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 rovnovážném 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 zjištěné

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 přístělemi 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 přístělemi byl infliximab detekován v séru po dobu 12-ti týdnů (v rozmezí 4–28 týdnů) při stanoveném dávkovacím režimu.

Shrnuto, sérové hladiny u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou (53 pacientů ve věku 6 až 17 let, 8 pacientů ve věku 6 až 10 let) byly obdobné jako hladiny u dospělých pacientů s Crohnovou chorobou. Průměrný poločas vylučování při dávce 5 mg/kg byl u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou 10,9 dne.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Infliximab se nevyznačuje zkříženou reakcí s  $TNF_{\alpha}$  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 myší za užití analogických protilátek selektivně inhibujících funkční aktivitu myšího  $TNF_{\alpha}$ , 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 nálezn je následkem účinku na samce a/nebo samice. V šesti měsíční studii toxicity s opakovaným podáváním u myší, při užití stejných analogických protilátek proti myšímu  $TNF_{\alpha}$ , byly pozorovány krystalické usazeniny na oční čočce u některých myších samců. 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  $TNF_{\alpha}$  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 hydrogenufosforečnanu sodného.

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

Byla prokázána chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku v trvání 24 hodin při teplotě 25°C. Z mikrobiologického hlediska by měl být roztok použit co nejdříve, ale nejpozději do 3 hodin po rozpuštění a naředění. Není-li použit okamžitě, 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 až 8°C.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2°C – 8°C).

Podmínky uchovávání naředěného léčivého přípravku viz bod 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Skleněná injekční lahvička typu I s gumovou zátkou a aluminiovou pertlí, chráněnou plastickým krytem, obsahující 100 mg infliximabu.

Remicade je dostupný v baleních po 1, 2, 3, 4 nebo 5 injekčních lahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

1. Vypočítejte potřebnou dávku a počet potřebných injekčních lahviček přípravku Remicade. Jedna injekční lahvička obsahuje 100 mg infliximabu. Vypočítejte, jaký bude požadovaný celkový objem roztoku přípravku Remicade.
2. Za aseptických podmínek rozpusťte obsah každé z injekčních lahviček 10 ml vody na injekci, a to za použití injekční stříkačky s jehlou 21-gauge (0,8 mm) nebo menší. Odstraňte z hrdla injekční lahvičky kryt a otřete hrdlo tamponem namočeným v 70 % lihu. Zasuňte středem gumové zátky do injekční lahvičky injekční jehlu a vstříkněte do ní nataženou vodu na injekci, a to směrem na skleněnou stěnu injekční lahvičky. Pokud v injekční lahvičce s lyofilizátem bylo porušeno vakuum, nepoužívejte ji. Jemně injekční lahvičkou zatočte, abyste dosáhli rovnoměrného rozpuštění lyofilizovaného koncentráту ve vodě. Vyhněte se příliš dlouhému nebo příliš agresivnímu pohybování injekční lahvičkou. **INJEKČNÍ LAHVIČKOU NETŘEPEJTE.** Není neobvyklé, aby se při rozpuštění vytvořila pěna. Nechejte roztok ustát po dobu 5 minut. Zkontrolujte, zda je roztok bezbarvý až světle žlutý a opalizující. Může se v něm objevit menší počet průsvitných částic, neboť infliximab je protein. Nepoužívejte roztok pokud se v něm objeví neprůhledné či jiné cizí částice nebo je odlišně zbarven.
3. Rozřeďte celý objem připraveného roztoku přípravku Remicade na objem 250 ml roztokem chloridu sodného na infuzi 9 mg/ml (0,9 %). To může být provedeno tak, že odsajete objem roztoku chloridu sodného na infuzi 9 mg/ml (0,9 %) z 250 ml skleněné láhve nebo infuzního vaku, ekvivalentní objemu rozpuštěného přípravku Remicade. Potom pomalu přidejte celkové množství roztoku přípravku Remicade do infuzní láhve o obsahu 250 ml nebo vaku. Jemně promíchejte.
4. Připravený infuzní roztok podávejte po dobu ne kratší, než je doba infuze doporučená pro jednotlivé indikace. Použijte pouze infuzní set s in-line vestavěným sterilním, nepyrogenním 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 rozpuštění a naředění. Pokud rozpuštění a naředění proběhlo za aseptických podmínek, infuzní roztok přípravku Remicade může být použit během

24 hodin, pokud byl uchováván při teplotě 2°C až 8°C. Neuchovávejte jakékoli zbylé množství infuzního roztoku pro opakované použití.

5. Nebyly provedeny žádné studie fyzikální a biochemické kompatibility při podávání přípravku Remicade s dalšími léky. Nepodávejte Remicade v jedné intravenózní infuzi současně s jakýmkoli dalším přípravkem.
6. Před podáním vizuálně zkontrolujte Remicade, zda neobsahuje cizí částice nebo není odlišně zbarven. Nepoužívejte roztok, pokud se v něm objeví neprůhledné či jiné cizí částice nebo odlišné zbarvení.
7. Jakýkoli nepoužitý přípravek nebo zbylý materiál by se měl zlikvidovat v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Centocor B.V.  
Einsteinweg 101  
2333 CB Leiden  
Nizozemsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/99/116/001  
EU/1/99/116/002  
EU/1/99/116/003  
EU/1/99/116/004  
EU/1/99/116/005

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 13. srpna 1999  
Datum posledního prodloužení: 2. července 2009

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury <http://www.ema.europa.eu/>.