

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Flixabi 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

\* Infliximab je chimérická lidská-myší IgG1 monoklonální protilátka, produkovaná v ovariálních buňkách křečička čínského (*chinese hamster ovary*, CHO) pomocí rekombinantní DNA technologie.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

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

Bílý prášek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Revmatoidní artritida

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

- dospělých pacientů s aktivní chorobou, jestliže odpověď na antirevmatická léčiva modifikující chorobu (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD), včetně methotrexátu, není postačující.
- dospělých pacientů s těžkou, aktivní a progresivní chorobou, dříve neléčených methotrexátem nebo ostatními DMARD.

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

#### Crohnova choroba u dospělých

Přípravek Flixabi je indikován k:

- léčbě středně závažné až závažné aktivní Crohnovy choroby, u dospělých pacientů, kteří nereagovali na plný a adekvátní léčebný režim s kortikosteroidy a/nebo imunosupresivy; nebo kteří tuto léčbu netolerují nebo u kterých je z medicínských důvodů kontraindikována.
- léčbě dospělých pacientů s aktivní fistulující formou Crohnovy choroby, nereagujících na plný a adekvátní léčebný režim konvenční léčby (zahrnující antibiotika, drenáž a imunosupresivní léčbu).

#### Crohnova choroba u dětí

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

### Ulcerózní kolitida

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

### Ulcerózní kolitida u dětí

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

### Ankylozující spondylitida

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

### Psoriatická artritida

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

Přípravek Flixabi má být podáván

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

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

### Psoriáza

Přípravek Flixabi je indikován k léčbě středně až velmi závažné psoriázy s plaky u dospělých pacientů, u nichž selhala, byla kontraindikována či nebyla tolerována jiná systémová léčba zahrnující cyklosporin, methotrexát nebo psoralen a ultrafialové záření A (PUVA) (viz bod 5.1).

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

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

Během léčby přípravkem Flixabi musí být optimalizována souběžná léčba např. kortikoidy a imunosupresivy.

### Dávkování

#### *Dospělí (≥ 18 let)*

#### Revmatoidní artritida

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

Přípravek Flixabi 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, má se zvážít postupné zvýšení dávky o přibližně 1,5 mg/kg každý 8. týden, až do maxima 7,5 mg/kg. Alternativně lze zvážít i podávání 3 mg/kg každý 4. týden. Pokud se dosáhne přiměřené odpovědi,

pacient má pokračovat se zvolenou dávkou nebo dávkovacím intervalem. U pacientů, kteří během prvních 12 týdnů léčby nebo po nastavení dávky nevykazují žádné známky léčebného přínosu, se musí pečlivě zvážit pokračování léčby.

#### Středně závažná až závažná aktivní Crohnova choroba

5 mg/kg podaných ve formě intravenózní infuze a následně další infuze 5 mg/kg 2 týdny po první infuzi. Pokud pacient neodpovídá na léčbu po 2 dávkách, nesmí se podávat žádná další léčba přípravkem Flixabi. Dostupná data nepodporují další léčbu přípravkem Flixabi u pacientů, kteří neodpovídali na léčbu během 6 týdnů po počáteční infuzi.

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

- 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 na začátku odpovídali na dávku 5 mg/kg, ale pak u nich došlo ke ztrátě odpovědi, naznačují, že někteří z nich mohou znovu začít odpovídat na léčbu po zvýšení dávky (viz bod 5.1). U pacientů bez známek léčebného přínosu po úpravě dávky se musí pokračování v léčbě znovu pečlivě zvážit.

#### Fistulující forma Crohnovy choroby

5 mg/kg podaných ve formě intravenózní infuze a následně další infuze 5 mg/kg ve 2. a 6. týdnu po první infuzi. Jestliže pacient neodpovídá na léčbu po 3 dávkách, nesmí se další léčba přípravkem Flixabi 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 na začátku odpovídali na dávku 5 mg/kg, ale pak u nich došlo ke ztrátě odpovědi, naznačují, že někteří z nich mohou znovu začít odpovídat na léčbu po zvýšení dávky (viz bod 5.1). U pacientů bez známek léčebného přínosu po úpravě dávky se musí 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, následně další infuze 5 mg/kg ve 2. a 6. týdnu po první infuzi, a dále pak každý 8. týden.

Dostupné údaje naznačují, že klinická odpověď je obvykle dosažena během 14 týdnů léčby, tj. po třech dávkách. U pacientů, kteří během tohoto období nevykazují žádné známky léčebného přínosu, se musí pokračování léčby pečlivě přehodnotit.

#### Ankylozující spondylitida

5 mg/kg podaných ve formě intravenózní infuze, následně další infuze 5 mg/kg ve 2. a 6. týdnu po první infuzi, a dále pak každých 6 až 8 týdnů. Jestliže pacient nereaguje na léčbu do šesti týdnů (tj. Po 2 dávkách), nesmí se další léčba přípravkem Flixabi podávat.

#### Psoriatická artritida

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

### Psoriáza

5 mg/kg podaných ve formě intravenózní infuze, následně další infuze 5 mg/kg ve 2. a 6. týdnu po první infuzi, a dále pak každý 8. týden. Jestliže pacient neodpovídá na léčbu do 14 týdnů (tj. po 4 dávkách), nesmí se další léčba přípravkem Flixabi podávat.

### Opětovné podání u Crohnovy choroby a revmatoidní artritidy

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

### Opětovné podání u ulcerózní kolitidy

Bezpečnost a účinnost opětovného podání, kromě podávání každý 8. týden, nebyla stanovena (viz body 4.4 a 4.8).

### Opětovné podání u ankylozující spondylitidy

Bezpečnost a účinnost opětovného podání, kromě podávání každý 6. až 8. týden, nebyla stanovena (viz body 4.4 a 4.8).

### Opětovné podání u psoriatické artritidy

Bezpečnost a účinnost opětovného podání, kromě podávání každý 8. týden, nebyla stanovena (viz body 4.4 a 4.8).

### Opětovné podání u psoriázy

Omezené zkušenosti s opětovnou léčbou psoriázy jednotlivou dávkou infliximabu po 20 týdnech svědčí pro snížení účinnosti a vyšší incidenci mírných až středně závažných reakcí na infuzi 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 8týdenních intervalech pro vyšší incidenci reakcí na infuzi, včetně závažných (viz bod 4.8).

### Opětovné podání napříč indikacemi

V případě přerušení udržovací léčby a nutnosti nového zahájení léčby se používání reindukčního režimu nedoporučuje (viz bod 4.8). V této situaci se musí podávání přípravku Flixabi znovu zahájit jednorázovou dávkou následovanou udržovací dávkou podle výše uvedených doporučení.

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti*

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

#### *Poškození ledvin a/nebo jater*

Infliximab nebyl studován u této skupiny pacientů. Žádná doporučení ohledně dávkování nelze dát (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

### Crohnova choroba (6 až 17 let)

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

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

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

#### Ulcerózní kolitida (6 až 17 let)

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

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

#### Psoriáza

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

#### Juvenilní idiopatická artritida, psoriatická artritida a ankylozující spondylitida

Bezpečnost a účinnost infliximabu u dětí a dospívajících mladších 18 let pro indikace juvenilní idiopatická artritida, psoriatická artritida a ankylozující spondylitida nebyla zatím stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

#### Juvenilní revmatoidní artritida

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

#### Způsob podání

Přípravek Flixabi se musí podávat ve formě intravenózní infuze trvající 2 hodiny. Všichni pacienti, kterým je podáván přípravek Flixabi, musí být nejméně po dobu 1–2 hodin po infuzi sledováni pro akutní reakce související 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 souvisejících s infuzí, zvláště pokud se reakce související s infuzí dříve objevily, mohou být pacienti předlěčení např. antihistaminikem, hydrokortisonem a/nebo paracetamolem a rychlost infuze může být snížena (viz bod 4.4).

#### *Zkrácené doby infuze u všech indikací u dospělých osob*

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

Instrukce pro přípravu a podání, viz bod 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

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

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

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

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

##### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

##### Reakce na infuzi a hypersenzitivita

Podávání infliximabu bylo spojeno s akutními reakcemi souvisejícími s infuzí, včetně anafylaktického šoku, a opožděnými hypersenzitivními reakcemi (viz bod 4.8).

Akutní reakce na infuzi včetně anafylaktických reakcí se mohou rozvinout (během několika sekund) v průběhu infuze nebo během několika málo hodin po podání infuze. Jestliže se objeví akutní reakce na 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 předlčeni např. antihistaminikem, hydrokortisonem a/nebo paracetamolem.

Proti infliximabu se mohou vyvinout protilátky, spojené se vzrůstem frekvence reakcí na infuzi. Malá část reakcí na infuzi 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 reakcí na infuzi. Účinek současné imunomodulační terapie byl větší u občasně léčených pacientů než u pacientů s udržovací léčbou. U pacientů, kteří přerušili imunosupresivní léčbu před nebo v průběhu léčby infliximabem, je větší riziko vývoje těchto protilátek. Protilátky proti infliximabu nemusejí být ve vzorcích séra vždy detekovány. Pokud se dostaví závažné reakce, je nutné zahájit symptomatickou léčbu a další infuze přípravku Flixabi se nesmí podávat (viz bod 4.8).

V klinických studiích byly hlášeny opožděné hypersenzitivní reakce. Dostupná data nasvědčují zvýšenému riziku opožděné hypersenzitivity s prodlužujícím se intervalem bez léčby infliximabem. Pacienty je nutno poučit, že v případě výskytu jakýchkoli opožděných nežádoucích reakcí (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 Flixabi musí být pacienti pečlivě monitorováni na přítomnost infekce včetně tuberkulózy. Protože eliminace infliximabu může trvat až šest měsíců, monitorování musí po tuto dobu pokračovat. Pokud se rozvine u pacienta závažná infekce nebo sepse, nesmí být zahájena další léčba přípravkem Flixabi.

Opatrnosti je třeba při zvažování užití přípravku Flixabi u pacientů trpících chronickou infekcí či s anamnézou rekurentních infekcí, včetně současné imunosupresivní léčby. Pacienty je nutno poučit, aby se vhodným způsobem vyvarovali možných rizikových faktorů rozvoje 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 prodlení k zahájení diagnózy a léčby.

Pacienti užívající inhibitory 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 Flixabi objeví nová infekce, musí být pečlivě monitorováni a musí podstoupit kompletní diagnostické vyšetření. Pokud se u pacienta rozvine nová závažná infekce nebo sepsa, podávání přípravku Flixabi se musí přerušit a až do zvládnutí infekce se musí podávat příslušná antimikrobiální či antimykotická terapie.

#### *Tuberkulóza*

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

Před započítím léčby přípravkem Flixabi musí být všichni pacienti vyšetřeni na přítomnost aktivní a inaktivní (latentní) tuberkulózy. Toto vyšetření musí obsahovat podrobnou anamnézu s anamnézou tuberkulózy nebo možného dřívějšího kontaktu s tuberkulózou a dřívější a/nebo současně imunosupresivní léčby. Příslušná screeningová vyšetření (např. tuberkulinový kožní test, rentgen plic, a/nebo vyšetření na stanovení uvolňování interferonu gama), musí být provedena u všech pacientů (podle místních doporučení). Doporučuje se, aby provedení těchto vyšetření bylo zapsáno do karty pacienta léčeného přípravkem Flixabi. 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 Flixabi započata (viz bod 4.3).

Při podezření na latentní tuberkulózu je nutno konzultovat lékaře specializovaného na léčbu tuberkulózy. Ve všech níže popsanych situacích je třeba pečlivě zvážit poměr prospěchu a rizika léčby přípravkem Flixabi.

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

U pacientů s vícečetnými nebo významnými rizikovými faktory tuberkulózy a negativním vyšetřením na latentní tuberkulózu je nutno před zahájením podávání přípravku Flixabi zvážit antituberkulózní terapii.

Použití antituberkulózní terapie je nutno zvážit rovněž před zahájením léčby přípravkem Flixabi u pacientů s anamnézou latentní nebo aktivní tuberkulózy, u kterých nelze zajistit patřičný průběh léčby.

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

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

#### *Invazivní mykotické infekce*

Pacienti léčení přípravkem Flixabi musí být vyšetřeni na invazivní mykotické infekce, jako je aspergilóza, kandidóza, pneumocystóza, histoplazmóza, kokcidiodomykóza nebo blastomykóza, pokud se u nich vyvine závažné systémové onemocnění a již v časně fázi vyšetření musí být konzultován lékař specializovaný na diagnostiku a léčbu invazivních mykotických infekcí. Invazivní mykotické infekce se mohou projevovat spíše jako diseminované než lokalizované onemocnění a testované antigeny



a protilátky mohou být u některých pacientů s aktivní infekcí negativní. V průběhu stanovení diagnózy musí být zvažena příslušná empirická antimykotická terapie, beroucí v úvahu jak riziko těžké mykotické infekce, tak riziko antimykotické léčby.

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

#### *Fistulující forma Crohnovy choroby*

Pacienti s fistulující formou Crohnovy choroby s akutně hnisajícími píštělemi nesmí zahájit léčbu přípravkem Flixabi, 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 inhibitory TNF, včetně infliximabu, kteří jsou chronickými přenašeči tohoto viru. Některé případy skončily fatálně.

Pacienti před zahájením léčby přípravkem Flixabi musí být vyšetřeni na HBV infekci. U pacientů s pozitivním výsledkem testu na HBV infekci se doporučuje konzultace s lékařem se zkušenostmi s léčbou hepatitidy B. Přenašeči HBV, kteří potřebují léčbu přípravkem Flixabi, musí 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 inhibitory TNF jako prevenci reaktivace HBV antivirovou léčbu, nejsou k dispozici. U pacientů, u kterých dojde k reaktivaci HBV, se musí podávání přípravku Flixabi zastavit a měla by se zahájit účinná antivirová terapie s vhodnou podpůrnou léčbou.

#### Poruchy jater a žlučových cest

Po uvedení infliximabu na trh byly pozorovány případy žloutenky a neinfekční hepatitidy, některé s rysy autoimunitní hepatitidy. Vyskytly se ojedinělé případy jaterního selhání, které měly za následek transplantaci jater nebo úmrtí. Pacienty s příznaky nebo známkami jaterní dysfunkce je nutno vyšetřit na poškození jater. Jestliže se objeví žloutenka a/nebo zvýšení ALT  $\geq 5$ násobek horního limitu normálního rozmezí, je třeba přerušit podávání přípravku Flixabi a zajistit pečlivé vyšetření abnormality.

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

V klinických studiích se současným užíváním anakinry a jiného inhibitoru TNF $_{\alpha}$  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 etanerceptem a anakinrou, mohou být podobné toxicity také výsledkem kombinace anakinry a ostatních inhibitorů TNF $_{\alpha}$  - blokujících látek. Proto se kombinace přípravku Flixabi a anakinry nedoporučuje.

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

Současné podávání inhibitoru TNF a abataceptu bylo v klinických studiích spojeno se zvýšeným rizikem infekcí, včetně závažných infekcí, v porovnání se samotnými inhibitory TNF, bez zvýšeného klinického prospěchu. Kombinace přípravku Flixabi a abataceptu se nedoporučuje.

#### Současné podávání s jinou biologickou léčbou

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

#### Změna mezi biologickými DMARD

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

### Vakcinace

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

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

### Živé vakcíny/terapeutické infekční agens

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

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

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

### Autoimunitní procesy

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

### Neurologické příhody

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

### Malignity a lymfoproliferativní poruchy

V kontrolovaných klinických studiích s inhibitory TNF, bylo pozorováno více případů malignit včetně lymfomu u pacientů, kteří dostávali inhibitor TNF ve srovnání s kontrolními pacienty. V průběhu klinických studií infliximabu u všech schválených indikací byl výskyt lymfomu u pacientů léčených infliximabem vyšší, než se očekávalo pro běžnou populaci, výskyt lymfomu byl však vzácný. Ve sledování po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených inhibitory TNF hlášeny případy leukemie. U pacientů s revmatoidní artritidou, kteří trpí dlouhotrvajícím, vysoce aktivním, zánětlivým onemocněním, je zvýšené základní riziko lymfomu a leukemie, což odhad rizika komplikuje.

V explorativní klinické studii hodnotící použití infliximabu u pacientů se středně těžkou až těžkou chronickou obstrukční plicní chorobou (CHOPN) bylo ve skupině pacientů léčených infliximabem v porovnání s kontrolní skupinou pacientů hlášeno více malignit. Všichni pacienti měli anamnézu

těžkého kuřáctví. U pacientů s vyšším rizikem malignity v důsledku těžkého kuřáctví je při zvažování léčby nutno dbát zvýšené opatrnosti.

Při současných znalostech nelze vyloučit možné riziko vývoje lymfomů a ostatních malignit u pacientů léčených inhibitory TNF (viz bod 4.8). Obezřetně je třeba postupovat při léčbě inhibitory TNF 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 ve sledování po uvedení přípravku na trh u dětí, dospívajících a mladých dospělých (až do 22 let věku), kteří byli léčeni inhibitory TNF (začátek léčby  $\leq$  18 let věku), včetně infliximabu. Přibližně polovina případů byly lymfomy. Ostatní případy představovaly různorodé druhy malignit a zahrnovaly vzácné malignity obvykle spojené s imunosupresí. Riziko rozvoje malignit u pacientů léčených inhibitory TNF nelze vyloučit.

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

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

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

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

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

#### Srdeční selhání

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

#### Hematologické reakce

U pacientů, kterým byly podávány inhibitory TNF, včetně infliximabu, byla hlášena pancytopenie, leukopenie, neutropenie a trombocytopenie. Všichni pacienti musí být poučeni, aby okamžitě vyhledali

lékařskou péči, jestliže se u nich objeví známky nebo příznaky připomínající krevní dyskrázie (např. perzistující horečka, podlitiny, krvácení, bledost). Přerušeni léčby přípravkem Flixabi se musí zvážit u pacientů s potvrzenými významnými hematologickými abnormalitami.

#### Ostatní

Zkušenosti s posouzením bezpečnosti léčby infliximabem 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 Flixabi, u kterého je potřeba provést chirurgický výkon, musí být pečlivě monitorován na výskyt infekcí a musí být provedena příslušná opatření.

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

#### Zvláštní populace

##### Starší pacienti

U pacientů ve věku 65 let a starších léčených infliximabem byl výskyt závažných infekcí vyšší než u pacientů mladších 65 let. Některé případy byly fatální. Při léčbě starších pacientů je třeba věnovat zvláštní pozornost riziku infekcí (viz bod 4.8).

##### Pediatrická populace

##### *Infekce*

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

##### *Vakcinace*

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

##### *Malignity a lymfoproliferativní poruchy*

Malignity, některé fatální, byly hlášeny ve sledování po uvedení přípravku na trh u dětí, dospívajících a mladých dospělých (až do 22 let věku), kteří byli léčeni inhibitory TNF (začátek léčby  $\leq$  18 let věku), včetně infliximabu. Přibližně polovina případů byly lymfomy. Ostatní případy představovaly různorodé druhy malignit a zahrnovaly vzácné malignity obvykle spojené s imunosupresí. Riziko rozvoje malignit u dětí a dospívajících léčených inhibitory TNF nelze vyloučit.

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

#### Obsah sodíku

Přípravek Flixabi obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, tzn. je v podstatě bez sodíku. Avšak přípravek Flixabi je ředěn na infuzi roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Toto je třeba vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku (viz bod 6.6).

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

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

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

Kortikosteroidy nejeví klinicky významný vliv na farmakokinetiku infliximabu.

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

Doporučuje se, aby se živé vakcíny nepodávaly současně s přípravkem Flixabi. Také se nedoporučuje podávat živé vakcíny kojencům po *in utero* expozici infliximabu po dobu alespoň 6 měsíců po narození (viz bod 4.4).

Doporučuje se, aby se terapeutická infekční agens nepodávala současně s přípravkem Flixabi (viz bod 4.4).

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Ženy, které mohou otěhotnět

Ženy, které mohou otěhotnět, mají zvážit užívání adekvátní antikoncepce k zábraně otěhotnění a v jejím užívání mají pokračovat nejméně 6 měsíců po poslední léčbě přípravkem Flixabi.

##### Těhotenství

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

Na základě výsledků observační studie ze severní Evropy u žen vystavených působení infliximabu v průběhu těhotenství (s nebo bez imunomodulátorů/kortikosteroidů, 270 těhotenství) ve srovnání s ženami vystavenými pouze imunomodulátorům a/nebo kortikosteroidům (6 460 těhotenství), byly pozorovány zvýšené riziko (OR, 95 % CI; p-value) pro císařský řez (1,50, 1,14-1,96; p = 0,0032), předčasné narození dítěte (1,48, 1,05-2,09; p = 0,024), nízký gestační věk (2,79, 1,54-5,04; p = 0,0007), a nízká porodní váha (2,03, 1,41-2,94; p = 0,0002). Potenciální přínos expozice infliximabem a/nebo závažnost základního onemocnění ve vztahu k těmto výsledkům zůstávají nejasné.

Vzhledem k 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 myšičího TNF $\alpha$  nebyla zjištěna toxicita pro matku ani žádné embryotoxické ani teratogenní účinky (viz bod 5.3).

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

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

## Kojení

Není známo, zda se infliximab vylučuje do lidského 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 Flixabi.

## Fertilita

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

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Flixabi může mít malý vliv na schopnost řídit nebo používat stroje. Po podání přípravku Flixabi se mohou objevit závratě (viz bod 4.8).

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

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

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Tabulka 1 uvádí nežádoucí účinky založené na zkušenosti z klinických studií i nežádoucí účinky, některé s fatálními následky, hlášené po uvedení přípravku na trh. V rámci tříd orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedené podle popisu frekvence výskytu v následujících kategoriích: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností 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	Velmi časté: Virové infekce (např. chřipková onemocnění, infekce virem herpes simplex). Časté: Bakteriální infekce (např. sepse, celulitis, abscesy). Méně časté: Tuberkulóza, plísňové infekce, (např. Kandidóza, onychomykóza). Vzácné: Meningitida, oportunní infekce (jako invazivní mykotické infekce [pneumocystóza, histoplazmóza, aspergilóza, kokcidioidomykóza, kryptokokóza, blastomykóza], bakteriální infekce [atypické mykobakteriální, listerióza, salmonelóza] a virové infekce [cytomegalovirus]), parazitární infekce, reaktivace hepatitidy B. Není známo: Průlomová infekce (po expozici infliximabu <i>in utero</i> )*.
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Vzácné: Lymfom, nehodgkinský lymfom, Hodgkinova choroba, leukemie, melanom, karcinom děložního krčku. Není známo: Hepatosplenický T-lymfom (primárně u dospívajících a mladých dospělých mužů s Crohnovou chorobou nebo ulcerózní kolitidou), karcinom z Merkelových buněk, Kaposiho sarkom.
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté: Neutropenie, leukopenie, anemie, lymfadenopatie.

	<p>Méně časté: Trombocytopenie, lymfopenie, lymfocytóza.  Vzácné: Agranulocytóza (včetně kojenců exponovaných infliximabu <i>in utero</i>), trombotická trombocytopenická purpura, pancytopenie, hemolytická anemie, idiopatická trombocytopenická purpura.</p>
Poruchy imunitního systému	<p>Časté: Alergický respirační příznak.  Méně časté: Anafylaktická reakce, lupus-like syndrom, sérová nemoc nebo reakce podobná sérové nemoci (serum sickness-like reakce).  Vzácné: Anafylaktický šok, vaskulitida, reakce podobná sarkoidóze (sarkoid-like reakce).</p>
Psychiatrické poruchy	<p>Časté: Deprese, insomnie.  Méně časté: Amnézie, agitovanost, zmatenost, somnolence, nervozita.  Vzácné: Apatie.</p>
Poruchy nervového systému	<p>Velmi časté: Bolest hlavy.  Časté: Vertigo, točení hlavy, hypestezie, parestezie.  Méně časté: Záchvaty křečí, neuropatie.  Vzácné: Transverzní myelitida, demyelinizační poruchy centrálního nervového systému (onemocnění připomínající sclerosis multiplex a neuritida optiku), periferní demyelinizační poruchy (například Gullain-Barrého syndrom, chronická zánětlivá demyelinizační polyneuropatie a multifokální motorická neuropatie).  Není známo: Cévní mozkové příhody v těsné časové spojitosti s infuzí</p>
Poruchy oka	<p>Časté: Konjunktivitida.  Méně časté: Keratitida, periorbitální edém, hordeolum.  Vzácné: Endoftalmitida.  Není známo: Dočasná ztráta zraku vyskytující se během infuze nebo do 2 hodin po infuzi.</p>
Srdeční poruchy	<p>Časté: Tachykardie, palpitace.  Méně časté: Srdeční selhání (nově vzniklé nebo jeho zhoršení), arytmie, synkopa, bradykardie.  Vzácné: Cyanóza, perikardiální efuze.  Není známo: Myokardiální ischemie/myokardiální infarkt.</p>
Cévní poruchy	<p>Časté: Hypotenze, hypertenze, ekchymóza, nával horka, zrudnutí.  Méně časté: Periferní ischemie, tromboflebitida, hematoma.  Vzácné: Oběhové selhání, petechie, vazospasmus.</p>
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<p>Velmi časté: Infekce horních cest dýchacích, sinusitida.  Časté: Infekce dolních cest dýchacích (např. bronchitida, pneumonie), dušnost, epistaxe.  Méně časté: Plicní edém, bronchospasmus, pleuritida, pleurální efuze.  Vzácné: Intersticiální onemocnění plic (včetně rychle progredujícího onemocnění, pulmonární fibrózy a pneumonitidy).</p>
Gastrointestinální poruchy	<p>Velmi časté: Bolesti břicha, nauzea.  Časté: Gastrointestinální krvácení, průjem, dyspepsie, gastroezofageální reflux, obstipace.  Méně časté: Intestinální perforace, intestinální stenóza, divertikulitida, pankreatitida, cheilitida.</p>
Poruchy jater a žlučových cest	<p>Časté: Abnormální funkce jater, zvýšené transaminázy.  Méně časté: Hepatitida, hepatocelulární poškození, cholecystitida.  Vzácné: Autoimunitní hepatitida, žloutenka.</p>

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

\* Včetně bovinní tuberkulózy (diseminovaná BCG infekce), viz bod 4.4.

Popis vybraných nežádoucích účinků léčivého přípravku:

#### Reakce související s infuzí

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

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

V klinickém hodnocení pacientů s Crohnovou chorobou (SONIC) se reakce související s infuzí objevily u 16,6 % (27/163) pacientů léčených infliximabem v monoterapii, u 5 % (9/179) pacientů užívajících



infiximab v kombinaci s AZA a u 5,6 % (9/161) pacientů užívajících AZA v monoterapii. Jedna závažná reakce související s infuzí (< 1 %) se objevila u pacienta s monoterapií infiximabem.

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

#### Reakce na infuzi po opětovném podání infiximabu

Bylo navrženo klinické hodnocení u pacientů se středně těžkou až těžkou psoriázou k posouzení účinnosti a bezpečnosti dlouhodobé udržovací léčby ve srovnání s opětovnou indukční léčbou infiximabem (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 infiximabem 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 infiximabem kratším než 1 rok. Ve studiích zaměřených na psoriázu se časně v průběhu léčby objevovaly reakce opožděné hypersenzitivity. Znamky a příznaky zahrnovaly myalgii a/nebo altralгии 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 infiximabem delším než 1 rok, ale omezená data z klinických studií nasvědčují zvýšenému riziku opožděné hypersenzitivity s prodlužujícím se intervalem bez léčby infiximabem (viz bod 4.4).

V jednorocní klinické studii s opakovanými infuzemi u pacientů 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 infiximab, byli s větší pravděpodobností (přibližně 2-3násobně) náchylní k rozvoji reakcí souvisejících s infuzí. Ukazuje se, že současné podání imunosupresivních látek redukuje frekvenci reakcí souvisejících s infuzí.

V klinických studiích, ve kterých byly podávány jednorázové nebo opakované dávky infiximabu v rozmezí 1 až 20 mg/kg, byly zjištěny protilátky na infiximab 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 infiximabu u 8 % pacientů. U pacientů trpících psoriatickou artritidou, kterým bylo podáváno 5 mg/kg s methotrexátem i bez něj, byl výskyt protilátek zaznamenán u 15 % pacientů (protilátky se objevily celkem u 4 % pacientů původně léčených methotrexátem a 26 % pacientů původně neléčených methotrexátem). U pacientů s Crohnovou chorobou, kteří podstoupili udržovací léčbu, se protilátky proti infiximabu vyvinuly přibližně u 3,3 % pacientů užívajících imunosupresiva a u 13,3 % pacientů, kteří imunosupresiva neužívali. Incidence protilátek je 2 až 3násobně vyšší u pacientů léčených epizodicky. Vzhledem k metodologickým omezením nebylo možno na základě negativního výsledku vyšetření vyloučit přítomnost protilátek na infiximab. U některých pacientů s vysokým titrem protilátek na infiximab byla prokázána snížená účinnost léčby. U pacientů s psoriázou léčených infiximabem v udržovacím režimu bez současné přítomnosti imunomodulátorů došlo přibližně ve 28 % k tvorbě protilátek proti infiximabu (viz bod 4.4: „Reakce na infuzi a hypersenzitivita“).

### Infekce

U pacientů léčených infliximabem byl zaznamenán výskyt tuberkulózy, bakteriálních infekcí včetně sepse a pneumonie, invazivních mykotických, virových a dalších oportunních infekcí. Některé z těchto infekcí byly fatální; nejčastěji hlášené oportunní infekce s mírou 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 nejčastější závažnou nežádoucí reakcí. Některé případy končily fatálně. Téměř 50 % hlášených úmrtí bylo spojeno s infekcí. Byly hlášeny případy tuberkulózy, někdy fatální, včetně miliární tuberkulózy a extrapulmonální tuberkulózy (viz bod 4.4).

### Malignity a lymfoproliferativní poruchy

V klinických studiích s infliximabem, v rámci nichž bylo léčeno 5 780 pacientů, reprezentujících 5 494 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.

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

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

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

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

### Srdeční selhání

Ve studii fáze II, provedené za účelem zhodnocení infliximabu u CHSS byla pozorována vyšší incidence mortality způsobená zhoršením srdečního selhání u pacientů léčených infliximabem, zvláště u těch, kteří byli léčeni vyšší dávkou 10 mg/kg (tj. dvojnásobek maximální schválené dávky). V této studii byla skupina 150 pacientů s třídou CHF III-IV podle NYHA (ejekce levé ventrikulární frakce ≤ 35 %) léčena třemi infuzemi infliximabu 5 mg/kg, 10 mg/kg nebo placebem po dobu 6 týdnů. Za 38 týdnů zemřelo 9 ze 101 pacientů léčených infliximabem (2 při 5 mg/kg a 7 při 10 mg/kg) ve srovnání s jedním úmrtím ze 49 pacientů, kteří dostávali placebo.

V hlášeních po uvedení přípravku na trh byly u pacientů užívajících infliximab případy zhoršení srdečního selhání s identifikovatelnými vyvolávajícími faktory nebo bez nich. Po uvedení na trh byla

také hlášení nově vzniklých srdečních selhání, včetně srdečního selhání u pacientů bez preexistujícího kardiovaskulárního onemocnění. Někteří z těchto pacientů byli ve věku do 50 let.

#### Poruchy jater a žlučových cest

V klinických studiích bylo u pacientů, kteří dostávali infliximab, pozorováno mírné nebo středně závažné 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 infliximabem než u kontrol, jak při podávání infliximabu jako monoterapie, tak při podávání v kombinaci s ostatními imunosupresivními látkami. Abnormality aminotransferáz byly většinou přechodné, u malého počtu pacientů se však vyskytlo déletrvající zvýšení. Obecně byli pacienti, u kterých se objevilo zvýšení ALT a AST, asymptomatictí a abnormality se zmenšily nebo vymizely buď při pokračování nebo přerušení podávání infliximabu nebo modifikací doprovodné léčby. Při sledování po uvedení přípravku na trh byly u pacientů, kteří dostávali infliximab, hlášeny 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>		Medián doby sledování (týdny) <sup>4</sup>		$\geq 3$ x horní limit normy		$\geq 5$ x horní limit normy	
	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab
Revmatoi dní artritida <sup>1</sup>	375	1087	58,1	58,3	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Crohnova choroba <sup>2</sup>	324	1034	53,7	54,0	2,2 %	4,9 %	0,0 %	1,5 %
Crohnova choroba u dětí	neuplatňuje se	139	neuplatňuje se	53,0	neuplatňuje se	4,4 %	neuplatňuje se	1,5 %
Ulcerózní kolitida	242	482	30,1	30,8	1,2 %	2,5 %	0,4 %	0,6 %
Ulcerózní kolitida u dětí	neuplatňuje se	60	neuplatňuje se	49,4	neuplatňuje se	6,7%	neuplatňuje se	1,7%
Ankylozu jící 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 methotrexát, zatímco pacienti s infliximabem dostávali infliximab i methotrexát.

<sup>2</sup> Pacienti s placebem ve 2 studiích fáze III Crohnovy choroby, ACCENT I a ACCENT II, dostávali úvodní dávku infliximabu 5 mg/kg na začátku studie a v udržovací fázi užívali placebo. Pacienti, kteří byli randomizováni do skupiny s placebem v udržovací fázi a pak zkříženi na infliximab, byli při analýze ALT zahrnuti do skupiny s infliximabem. Ve studii Crohnovy choroby fáze III, SONIC, dostávali pacienti léčení placebem AZA 2,5 mg/kg/den jako aktivní kontrolu navíc k placebovým infuzím infliximabu.

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

<sup>4</sup> Medián doby sledování se týká léčených pacientů.

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

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

## Pediatrická populace

### Pacienti s juvenilní revmatoidní artritidou

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

#### *Reakce na infuzi*

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

#### *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 (viz bod 4.4).

### Pediatrickí pacienti s Crohnovou chorobou

Následující nežádoucí reakce byly ve studii REACH (viz bod 5.1) hlášeny častěji u pediatrických pacientů s Crohnovou chorobou než u dospělých pacientů s Crohnovou chorobou: anémie (10,7 %), leukopenie (8,7 %), zrudnutí (8,7 %), virové infekce (7,8 %), neutropenie (6,8 %), bakteriální infekce (5,8 %) a alergické reakce dýchacího traktu (5,8 %). Kromě toho byly hlášeny zlomeniny kostí (6,8 %), kauzální spojitost však nebyla stanovena. Další zvláštní faktory 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 8týdenních intervalech, oproti těm, kteří dostávali infuze ve 12týdenních 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).

### Pediatrickí pacienti s ulcerózní kolitidou

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

### *Reakce související s infuzí*

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

### *Imunogenicitá*

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

### *Infekce*

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

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

### Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Spontánně hlášené závažné nežádoucí reakce infliximabu v pediatrické populaci po uvedení na trh zahrnovaly malignity včetně hepatosplenických T-buněčných lymfomů, přechodné abnormality jaterních enzymů, lupus-like syndromy a pozitivní autoprotilátky (viz body 4.4 a 4.8).

### Další informace o zvláštních populacích

#### *Starší pacienti*

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

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

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

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

#### Mechanismus účinku

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

#### Farmakodynamické účinky

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

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

#### Klinická účinnost a bezpečnost

##### Revmatoidní artritida u dospělých

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

Primárními cílovými parametry 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) jak u bolesti, tak u otoku kloubů, a u 3 z následujících 5 kritérií: (1) celkové hodnocení zkoušejícího, (2) celkové hodnocení pacienta, (3) měření funkce/invalidity, (4) vizuální analogová stupnice hodnocení bolesti a (5) sedimentace erytrocytů nebo C-reaktivní protein. ACR-N užívá stejná kritéria jako ACR20, počítáno podle nejnižšího procenta zlepšení bolesti i otoku kloubů, počtu citlivých kloubů a mediánu 5 zbývajících kritérií odpovědi ACR. 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 kontrolovaném placebem, kterého se zúčastnilo 428 pacientů s aktivní revmatoidní artritidou navzdory léčbě methotrexátem, byly hodnoceny odpovědi ve 30. a 54. a 102. týdnu. 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 6 měsíců před zařazením do studie stabilní dávky methotrexátu (medián 15 mg/týden) 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>	infliximab <sup>b</sup>				Celkem Infliximab <sup>b</sup>
		3 mg/kg každých 8 týdnů	3 mg/kg každé 4 týdny	10 mg/kg každých 8 týdnů	10 mg/kg každé 4 týdny	
Pacienti s ACR20 odpovědí/ pacienti hodnocení (%) <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 ± SD <sup>c</sup> )	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Medián <sup>c</sup> (Rozsah mezi kvartily)	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 bez zhoršení/pacienti hodnocení (%) <sup>c</sup>	13/64 (20 %)	34/71 (48 %)	35/71 (49 %)	37/77 (48 %)	44/66 (67 %)	150/285 (53 %)
Změna HAQ oproti výchozí hodnotě v průběhu času <sup>e</sup> (pacienti hodnocení)	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

<sup>a</sup> 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 perorálních kortikosteroidů (≤ 10 mg/den) a/nebo NSAID bylo povoleno, a jako doplněk byla podávána kyselina listová.

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

<sup>c</sup> p < 0,001, pro každou skupinu léčenou infliximabem ve srovnání s kontrolní skupinou.

<sup>d</sup> Větší hodnoty znamenají větší poškození kloubů.

° HAQ = Health Assessment Questionnaire; větší hodnoty znamenají menší invaliditu.

Ve studii ASPIRE, které se zúčastnilo 1 004 pacientů dosud neléčených methotrexátem s časnou ( $\leq 3$  roky trvání choroby, medián 0,6 roku) aktivní revmatoidní artritidou, byly hodnoceny odpovědi v 54. týdnu (medián oteklých a citlivých kloubů byl 19, respektive 31). Všem pacientům byl podáván methotrexát (optimalizováno na 20 mg/týden v 8. týdnu) 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 statisticky významně větší zlepšení známek a symptomů ve srovnání se samotným methotrexátem, jak prokázal poměr pacientů, kteří dosáhli odpovědi ACR20, ACR50 a ACR70.

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

**Tabulka 4**  
**Účinky na ACRn, strukturální poškození kloubů a fyzickou funkci v 54. týdnu, ASPIRE**

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

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  pro každou skupinu léčenou infliximabem ve srovnání s kontrolní skupinou.

<sup>b</sup> Větší hodnoty znamenají větší poškození kloubu.

<sup>c</sup> HAQ = Health Assessment Questionnaire: větší hodnoty ukazují menší invaliditu.

<sup>d</sup>  $p = 0,030$  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 %) těchto pacientů nepotřebovala žádnou titraci dávky. Z pacientů, kteří tuto titraci potřebovali, dosáhlo 80 % klinické odpovědi a u většiny z nich (64 %) k tomu stačilo pouze jedno zvýšení o 1,5 mg/kg.

### Crohnova choroba u dospělých

#### Zahajovací léčba u středně závažné až závažné Crohnovy choroby

Účinnost jednorázového podání infliximabu byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, 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 cílovým parametrem 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.



Sekundárnými cílovými parametry byly: podíl pacientů, u nichž bylo možno ve 4. týdnu zaznamenat klinickou remisi (CDAI < 150) a celková odpověď na léčbu.

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

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

Účinnost opakovaných infuzí s infliximabem byla studována v jednoroční 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 zařazených 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 na udržovací léčbě 5 mg/kg a skupina na udržovací léčbě 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 cílovými parametry byly podíl pacientů v klinické remisi (CDAI < 150) ve 30. týdnu a doba do ztráty odpovědi až do 54. týdne. Po 6. týdnu bylo povoleno 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)
Medián času do ztráty odpovědi až do 54. týdne	19 týdnů	38 týdnů (0,002)	> 54 týdnů (< 0,001)
<b>30. týden</b>			
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)

<sup>a</sup> Snížení CDAI  $\geq 25$  % a  $\geq 70$  bodů.

<sup>b</sup> 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 odpovídalo na léčbu infliximabem v dávce 10 mg/kg.

Zlepšení měřítek kvality života, snížení hospitalizací souvisejících s chorobou a užívání kortikosteroidů bylo zřejmé ve 30. a 54. týdnu u skupin na udržovací léčbě infliximabem v porovnání se skupinou na udržovací léčbě placebem.

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

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

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

**Tabulka 6**

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

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

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

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

#### *Zahajovací léčba u aktivní Crohnovy choroby s píštělemi*

Účinnost byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, 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 cílovým parametrem bylo procento pacientů, u nichž bylo možno zaznamenat klinickou odpověď, definovanou jako pokles počtu píštělů, 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.

Ve skupině léčené infliximabem v dávce 5 mg/kg dosáhlo klinické odpovědi 21 ze 31 (68 %) pacientů ( $p = 0,002$ ), zatímco u pacientů dostávajících placebo to bylo 8 ze 31 (26 %) pacientů. Medián doby do 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. Medián skóre CDAI byl 180. Ve 14. týdnu proběhlo hodnocení klinické odpovědi u 282 pacientů, kteří pak byli randomizováni do skupin, které dostávaly buď placebo nebo 5 mg/kg infliximabu každý 8. týden po dobu 46 týdnů.

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

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

	ACCENT II (respondéři 14. týdne)		
	Placebo Udržovací léčba (n = 99)	Infliximab Udržovací léčba (5 mg/kg) (n = 96)	Hodnota p
Medián času do ztráty odpovědi až do 54. týdne	14 týdnů	> 40 týdnů	< 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

<sup>a</sup> A  $\geq 50$  % snížení počtu drénujících píštělí oproti výchozímu stavu za období  $\geq 4$  týdny.

<sup>b</sup> Absence jakýchkoli drénujících píštělí.

Počínaje 22. týdnem mohli pacienti, kteří původně odpovídali na léčbu a následně došlo ke ztrátě odpovědi, 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) odpovědělo 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 v počtu 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.

#### Ulcerózní kolitida u dospělých

Bezpečnost a účinnost infliximabu byla hodnocena ve dvou randomizovaných, dvojité 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, infliximab v dávce 5 mg/kg nebo infliximab v dávce 10 mg/kg v 0., 2., 6., 14. a 22. týdnu a ve studii ACT 1 ve 30., 38. a 46. týdnu. Snížení dávky kortikosteroidů bylo povoleno po 8. týdnu.

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

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

<sup>a</sup> p < 0,001, u každé skupiny léčené infliximabem oproti placebu.

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

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

Analýza sloučených 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 intravenózně podávané kortikosteroidy a u kterých proto bylo vyšší riziko kolektomie. Významně méně kolektomií bylo během 3 měsíců od infuze hodnoceného léčiva provedeno u pacientů, kterým byla aplikována jednotlivá dávka infliximabu 5 mg/kg, než u pacientů, kteří dostávali placebo (29,2 % oproti 66,7 %, p = 0,017).

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

#### Ankylozující spondylitida u dospělých

Účinnost a bezpečnost infliximabu byly posuzovány ve dvou multicentrických, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s aktivní ankylozující spondylitidou (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI] skóre  $\geq 4$  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 0., 2., 6. týdnu (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 0., 2. a 6. týdnu a pak každých 6 týdnů až do 24. týdne. Posléze všechny subjekty pokračovaly na infliximabu každých 6 týdnů až do 96. týdne. Skupina 1 dostávala 5 mg/kg infliximabu. Ve skupině 2, po počáteční infuzi ve 36. týdnu, pak pacienti s BASDAI skóre  $\geq 3$  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. týdnu byl počet ASAS 20 respondérů ve skupině s placebem 15/78 (19 %), zatímco ve skupině s infliximabem v dávce 5 mg/kg jich bylo 123/201 (61 %) ( $p < 0,001$ ). 95 subjektů ze skupiny 2 pokračovalo v dávce 5 mg/kg každých 6 týdnů. Ve 102. týdnu zůstávalo na léčbě infliximabem 80 subjektů, mezi nimi 71 (89 %) ASAS 20 respondérů.

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

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

#### Psoriatická artritida u dospělých

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

V první klinické studii (IMPACT) byla sledována účinnost a bezpečnost infliximabu u 104 pacientů trpících aktivní polyartikulární psoriatickou artritidou. Během 16 týdnů dvojitě zaslepené fáze dostávali pacienti buď 5 mg/kg infliximabu nebo placebo v 0., 2., 6. a 14. týdnu (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 prodloužené nezaslepené fáze, trvající až do 98. týdne.

Ve druhé klinické studii (IMPACT 2) byla sledována účinnost a bezpečnost infliximabu u 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 24týdenní 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 citlivost 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 klinických studiích IMPACT a IMPACT 2 jsou uvedeny níže v tabulce 9:

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

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

\* Analýza populace ITT (Intention-to-treat), při které byly subjekty s chybějícími údaji uvedeny jako neodpovídající na léčbu.

<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 cílového parametru ve 24. týdnu, vyjadřovaného změnou celkového upraveného skóre vdH-S oproti výchozímu stavu (průměr ± SD byl v placebové skupině 0,82 ± 2,62, naproti tomu v infliximabové skupině činil -0,70 ± 2,53; p < 0,001). Ve skupině s infliximabem zůstal průměr změny celkového upraveného skóre vdH-S v 54. týdnu záporný.

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

#### Psoriáza u dospělých

Účinnost infliximabu byla hodnocena ve dvou multicentrických randomizovaných dvojité zaslepených studiích: SPIRIT a EXPRESS. Pacienti v obou studiích měli psoriázu s plaky (postižený povrch těla [Body Surface Area - BSA] ≥ 10 % a skóre oblasti psoriázy a indexu závažnosti [Psoriasis Area and Severity Index - PASI] ≥ 12). Primárním cílovým parametrem bylo v obou studiích procento pacientů, kteří v desátém týdnu dosáhli ≥ 75 % zlepšení oproti původním hodnotám 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 se skóre PGA ≥ 3 byli způsobilí k další infuzní dávce stejné léčby ve 26. týdnu.

Ve studii SPIRIT byl podíl pacientů, kteří dosáhli PASI 75 v 10. týdnu 71,7 % ve skupině léčené infliximabem v dávce 3 mg/kg, 87,9 % ve skupině léčené infliximabem v dávce 5 mg/kg a 5,9 % ve

skupině placebo ( $p < 0,001$ ). Ve 26. týdnu, dvacet týdnů po poslední indukční dávce, bylo PASI 75 respondéry 30 % pacientů ze skupiny 5 mg/kg a 13,8 % pacientů ze skupiny 3 mg/kg. Mezi 6. a 26. týdnem 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 placebo v 0., 2. a 6. týdnu, následovala udržovací terapie každých 8 týdnů do 22. týdne ve skupině placebo a do 46. týdne ve skupině infliximabu. Ve 24. týdnu byla skupina placebo převedena na indukční terapii infliximabem (5 mg/kg) následovanou udržovací terapií infliximabem (5 mg/kg). Psoriáza nehtů se hodnotila pomocí indexu NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index). Předchozí léčbu PUVA, methotrexátem, cyklosporinem či acitretinem obdrželo 71,4 % pacientů, ačkoliv nebyli nutně na léčbu rezistentní. Hlavní výsledky jsou uvedeny v tabulce 10. U pacientů léčených infliximabem byly významné klinické odpovědi PASI 50 patrné při první návštěvě (2. týden) a odpovědi PASI 75 při druhé návštěvě (6. týden). Účinnost byla u podskupiny pacientů, kteří byli dříve systémově léčeni, podobná jako u celkové sledované populace.

**Tabulka 10**

**Souhrn PASI odpovědi, PGA odpovědi a procenta pacientů se všemi nehty zahojenými v 10., 24. a 50. týdnu. 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 %)
Skóre PGA: žádná (0) či minimální (1)	3 (3,9 %)	242 (82,9 %) <sup>ab</sup>
Skóre PGA: 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 %)
Skóre PGA: žádná (0) či minimální (1)	2 (2,6 %)	203 (73,6 %) <sup>a</sup>
Skóre PGA: 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 %)
Skóre PGA: žádná (0) či minimální (1)	46 (67,6 %)	149 (53,0 %)
Skóre PGA: žádná (0), minimální (1) či mírná (2)	59 (86,8 %)	189 (67,3 %)
<b>Všechny nehty zahojené<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 %)

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

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

<sup>c</sup> Analýza byla založena na subjektech s psoriázou nehtů při zařazení (81,8 % subjektů). Průměr vstupního skóre NAPSI byla ve skupině s infliximabem 4,6, a 4,3 ve skupině s placebem.

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

#### Pediatrická populace

##### *Crohnova choroba u dětí (6 až 17 let)*

Ve studii REACH 112 pacientů (6 až 17 let, medián věku 13,0 let) se středně těžkou až těžkou aktivní Crohnovou chorobou (medián CDAI u dětí byl 40) a s nedostatečnou reakcí na konvenční léčbu

dostávalo infiximab v dávce 5 mg/kg v 0., 2. a 6. týdnu. 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 10. týdnu zjistil klinickou odpověď, byli randomizováni a dostávali infiximab v dávce 5 mg/kg buď v 8týdenních, nebo v 12týdenních 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 8týdenním intervalem a 23 subjektů ve skupině s udržovací léčbou s 12týdenním intervalem). U dvaceti čtyř z těchto pacientů (75,0 %) bylo po tomto přechodu znovu dosaženo klinické odpovědi.

Podíl subjektů s klinickou odpovědí v 10. týdnu byl 88,4 % (99/112). Podíl subjektů s klinickou remisí v 10. týdnu byl 58,9 % (66/112).

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

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

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

#### Ulcerózní kolitida u dětí (6 až 17 let)

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

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

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

V 54. týdnu byl podíl pacientů s klinickou remisí měřenou dle PUCAI skóre 38 % (8/21) ve skupině s udržovací léčbou podávanou po 8 týdnech a 18 % (4/22) ve skupině s udržovací léčbou podávanou po 12 týdnech. U pacientů užívajících kortikosteroidy při vstupu byl poměr pacientů v remisi a neužívajících kortikosteroidy v 54. týdnu 38,5 % (5/13) u udržovací léčby podávané v režimu po 8 týdnech a 0% (0/13) u udržovací léčby podávané v režimu po 12 týdnech.

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

#### Jiné pediatrické indikace

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



## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Jednorázové intravenózní infuze infliximabu v dávkách 1, 3, 5, 10 nebo 20 mg/kg ukazují přímý a lineární vztah mezi velikostí podané dávky a maximální sérovou koncentrací ( $C_{max}$ ) a plochou pod křivkou koncentrací v čase (AUC). Distribuční objem v rovnovážném stavu (medián hodnoty  $V_d$  byl 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 clearance nebo distribučním objemu v závislosti na věku nebo hmotnosti. Farmakokinetika infliximabu u starších pacientů nebyla studována. Studie nebyly provedené ani u pacientů s nemocemi jater a ledvin.

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

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

### *Pediatrická populace*

Populační farmakokinetická analýza založena na údajích získaných od pacientů s ulcerózní kolitidou (N = 60), Crohnovou chorobou (N = 112), juvenilní revmatoidní artritidou (N = 117) a Kawasakiho chorobou (N = 16) při celkovém věkovém rozpětí od 2 měsíců do 17 let naznačila, že expozice infliximabu byla nelineárně závislá na tělesné hmotnosti. Po podání 5 mg/kg infliximabu každých 8 týdnů byl predikovaný medián expozice infliximabu v rovnovážném stavu (plocha pod křivkou koncentrací v čase v rovnovážném stavu,  $AUC_{ss}$ ) u pediatrických pacientů od 6 do 17 let přibližně o 20 % nižší než predikovaný medián expozice léku v rovnovážném stavu u dospělých. Medián  $AUC_{ss}$  u pediatrických pacientů ve věku od 2 let do věku méně než 6 let byl predikován o 40 % nižší než u dospělých, ačkoliv počet pacientů podporujících tento odhad je omezený.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Infliximab se nevyznačuje zkříženou reakcí s  $TNF_\alpha$  jiných živočišných druhů, než jsou člověk a šimpanz. Vzhledem k tomu je k dispozici jen omezené množství obvyklých preklinických dat ve vztahu k bezpečnosti léku. Ve studiích vývojové toxicity, provedené u myši za užití analogických protilátek selektivně inhibujících funkční aktivitu myšičího  $TNF_\alpha$  nebyla zjištěna mateřská toxicita, embryotoxicita nebo teratogenicita. Ve studii fertility a celkové reprodukční funkce docházelo ke snížení počtu březích myši 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 myši byly při užití stejných analogických protilátek proti myšičímu  $TNF_\alpha$  pozorovány krystalické usazeniny v pouzdrů oční čočky u některých myšičích 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 myši s deficitem  $TNF_\alpha$  neprokázaly zvýšení výskytu tumorů, i když byly vystaveny látkám, o kterých je známo, že jsou iniciátory a/nebo promotory nádorového bujení.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Sacharóza  
Polysorbát 80  
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
Heptahydrát hydrogenfosforečnanu sodného

### **6.2 Inkompatibility**

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

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### Před rekonstitucí:

4 roky při teplotě 2 °C – 8 °C.

Přípravek Flixabi je možno uchovávat při teplotách maximálně do 25 °C po jedno období v délce až 6 měsíců, které ale nepřekročí původní datum použitelnosti. Nové datum použitelnosti je nutné napsat na krabičku. Po vyjmutí z chlazeného prostoru se přípravek Flixabi nesmí znovu vracet do chlazeného prostoru.

#### Po rekonstituci a naředění:

Byla prokázána chemická a fyzikální stabilita naředěného roztoku po dobu až 34 dní při teplotě 2 °C až 8 °C a po dobu dalších 24 hodin při teplotě 25 °C po vyjmutí z chladničky. Z mikrobiologického hlediska musí být infuzní roztok podán okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nesmí být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud není rekonstituce/naředění provedeno za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

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

Podmínky uchování léčivého přípravku před rekonstitucí při teplotách do 25 °C viz bod 6.3.

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Injekční lahvička ze skla třídy I s gumovou zátkou a aluminiovou pertlí, chráněnou plastovým krytem.

Přípravek Flixabi je dostupný v baleních obsahujících 1, 2, 3, 4 a 5 injekčních lahviček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

1. Vypočtete potřebnou dávku a počet injekčních lahviček přípravku Flixabi. Jedna injekční lahvička přípravku Flixabi obsahuje infliximabum 100 mg. Vypočtete, jaký bude požadovaný celkový objem rekonstituovaného roztoku přípravku Flixabi.
2. Za aseptických podmínek rekonstituujte obsah každé injekční lahvičky přípravku Flixabi v 10 ml vody pro injekci, a to za použití injekční stříkačky s jehlou o velikosti 21 (0,8 mm) nebo menší. Odstraňte z hrdla injekční lahvičky kryt a oťete hrdlo tamponem namočeným v 70% alkoholu. Zasuňte injekční jehlu středem gumové zátky do injekční lahvičky a vstříkněte do ní vodu pro

injekci, a to směrem na skleněnou stěnu injekční lahvičky. Jemně injekční lahvičkou zatočte, abyste dosáhli rozpuštění lyofilizovaného koncentráту. Vyhněte se příliš dlouhému nebo příliš agresivnímu pohybování injekční lahvičkou. INJEKČNÍ LAHVIČKOU NETŘEPEJTE. Není neobvyklé, že se při rozpouštění vytvoří pěna. Nechejte rekonstituovaný 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. Nařed'te celý objem dávky rekonstituovaného roztoku přípravku Flixabi na objem 250 ml roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Neřed'te rekonstituovaný roztok přípravku Flixabi žádným jiným rozpouštědlem. Ředění může být provedeno tak, že odeberete objem roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) z 250ml skleněné láhve nebo infuzního vaku ekvivalentní objemu rekonstituovaného přípravku Flixabi. Potom pomalu přidejte celé množství rekonstituovaného roztoku přípravku Flixabi do infuzní láhve nebo vaku o objemu 250 ml. Jemně promíchejte. Pro objemy větší než 250 ml použijte buď větší infuzní vak (např. 500 ml, 1 000 ml) nebo použijte více 250 ml infuzních vaků tak, aby se zabezpečilo, že koncentrace infuzního roztoku nepřekročí 4 mg/ml. Pokud je rekonstituovaný a naředěný roztok uchováván v chladničce, infuzní roztok musí být před krokem 4 (infuze) nejprve ekvilibrován při pokojové teplotě 25 °C po dobu 3 hodin. Uchovávání déle než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C platí pouze pro přípravu přípravku Flixabi v infuzním vaku.
4. Infuzní roztok nepodávejte po dobu kratší, než je doporučená doba infuze (viz bod 4.2). 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 látky, doporučuje se podat roztok pro infuzi co nejdříve, nejpozději však do 3 hodin po rekonstituci a naředění. Pokud se nepoužije okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nesmí být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud rekonstituce/naředění proběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek (viz bod 6.3 výše). Neuchovávejte žádný zbytek nepoužitého infuzního roztoku pro opakované použití.
5. Nebyly provedeny žádné studie fyzikální a biochemické kompatibility při podávání přípravku Flixabi s dalšími léky. Nepodávejte přípravek Flixabi v jedné intravenózní infuzi současně s žádným dalším přípravkem.
6. Před podáním vizuálně zkontrolujte přípravek Flixabi, zda neobsahuje částice nebo není odlišně zbarven. Nepoužívejte roztok, pokud se v něm objeví viditelné neprůhledné či jiné částice nebo odlišné zbarvení.
7. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

EU/1/16/1106/005

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

Datum první registrace: 26. května 2016

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

09/2020

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