

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zessly 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки флакон съдържа 100 mg инфликсимаб (infliximab). Инфликсимаб е химерно човешко-мише моноклонално антитяло от клас IgG1, получено в клетки от яйчници на китайски хамстер (СНО) чрез рекомбинантна ДНК-технология. След разтваряне, всеки ml от разтвора съдържа 10 mg инфликсимаб.

### Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон съдържа 0,5 mg полисорбат 80 (Е 433), вижте точка 4.4 за допълнителна информация.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат)

Под формата на лиофилизирани бели пелети

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

#### **Ревматоиден артрит**

Zessly, в комбинация с метотрексат, е показан за намаляване на признаците и симптомите, както и постигане на подобрение във физическата функция, при:

- възрастни пациенти с активна болест с недостатъчен отговор на лечението с модифициращи болестта антиревматоидни средства (DMARD), включително и метотрексат.
- възрастни пациенти с тежка, активна и прогресираща болест, които не са лекувани с метотрексат или други DMARD.

При тези пациенти се наблюдава забавяне на прогресията на ставното увреждане, което се доказва рентгенографски (вж. точка 5.1).

#### **Болест на Crohn при възрастни**

Zessly е показан за:

- Лечение на средно тежка до тежка болест на Crohn в активен стадий, при възрастни пациенти с недостатъчен отговор на проведен цялостен и адекватен курс на терапия с кортикостероиди и/или имunosупресори; или такива, които не понасят или при които има медицински противопоказания за такава терапия.
- Лечение на фистулизираща болест на Crohn в активен стадий при възрастни пациенти с недостатъчен отговор на цялостен курс на стандартна терапия (включително с приложение на антибиотици, дрениране и имunosупресираща терапия).

## **Болест на Crohn при деца**

Zessly е показан за лечение на тежка болест на Crohn в активен стадий при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години, които не са отговорили на стандартна терапия, включваща кортикостероид, имуномодулатор и първична хранителна терапия или които проявяват непоносимост, или при които има противопоказания за такава терапия. Проучванията с използването на инфликсимаб са правени само при съвместното му приложение със стандартна имunosупресираща терапия.

## **Улцерозен колит**

Zessly е показан за лечение на умерено тежък до тежък активен улцерозен колит при възрастни пациенти с недостатъчен отговор на стандартна терапия, включително и с кортикостероиди, 6-меркаптопурин (6-MP) или азатиоприн (AZA), или такива, които не понасят, или при които има противопоказания за такава терапия.

## **Улцерозен колит при деца**

Zessly е показан за лечение на тежък активен улцерозен колит при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години, с недостатъчен отговор на стандартна терапия, включително с кортикостероиди и 6-MP или AZA, или такива при които има непоносимост към или медицински противопоказания за такава терапия.

## **Анкилозиращ спондилит**

Zessly е показан за лечение на тежък, активен анкилозиращ спондилит при възрастни пациенти, които са с недостатъчен отговор на стандартна терапия.

## **Псориатичен артрит**

Zessly е показан за лечение на активен и прогресиращ псориатичен артрит при възрастни пациенти с недостатъчен отговор на предшестваща терапия с DMARD.

Zessly трябва да се прилага:

- или в комбинация с метотрексат
- или самостоятелно при пациенти с непоносимост към метотрексат, или при които лечението с метотрексат е противопоказано

Доказано е, че инфликсимаб подобрява физическата функция на пациенти с псориатичен артрит и забавя скоростта на прогресия на периферното ставно увреждане, измерено рентгенографски, при пациенти с полиартритни симетрични форми на болестта (вж. точка 5.1).

## **Псориазис**

Zessly е показан за лечение на умерено тежък до тежък псориазис с плаки при възрастни пациенти, които не отговарят, имат противопоказания или непоносимост към лечение с други системни препарати, включително циклоспорин, метотрексат или PUVA (вж. точка 5.1).

## **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението със Zessly трябва да се започва и провежда под контрола на квалифициран специалист в съответната област, с опит в диагнозата и лечението на ревматоиден артрит, възпалителни заболявания на червата, анкилозиращ спондилит, псориатичен артрит или псориазис. Zessly трябва да се прилага интравенозно. Инфузията на Zessly трябва да се прави от квалифициран специалист, обучен да разпознава свързани с инфузията реакции. На пациентите, които са на лечение със Zessly, трябва да се предостави листовка за пациента и напомняща карта на пациента.

По време на лечението със Zessly трябва да се оптимизира дозата на други продукти, които се прилагат съвместно с него – напр. кортикостероиди и имуносупресори.

## **Дозировка**

### Възрастни ( $\geq 18$ години)

#### Ревматоиден артрит

3 mg/kg като интравенозна инфузия, последвана от допълнителни инфузии в доза 3 mg/kg на 2 и 6 седмица след първата инфузия, след което – на всеки 8 седмици.

Zessly трябва да се прилага едновременно с метотрексат.

Наличните данни показват, че клиничен отговор обикновено се постига до 12 седмици от началото на лечението. При пациенти с недостатъчен отговор или загуба на отговор след края на този период, може да се обсъди постепенно повишаване на дозата с приблизително по 1,5 mg/kg до максимална доза 7,5 mg/kg веднъж на всеки 8 седмици. Като алтернатива може да се обсъди и приложение в доза 3 mg/kg на всеки 4 седмици. Ако се постигне добър отговор, лечението на пациента трябва да продължи с избраната доза или при избраните интервали. Продължаването на лечението трябва да се обмисли внимателно при пациенти, при които няма данни за терапевтично повлияване през първите 12 седмици от лечението или след корекция на дозата.

#### Средно тежка до тежка болест на Crohn в активен стадий

5 mg/kg като интравенозна инфузия, последвана от допълнителна инфузия в доза 5 mg/kg 2 седмици след първата инфузия. При липса на повлияване след вливане на 2 дози, лечението с инфликсимаб не трябва да се продължава. Наличните данни не подкрепят продължаването на лечението с инфликсимаб при пациенти, които не се повлияват в рамките на 6 седмици от първата инфузия.

При пациентите, които отговарят на лечението, алтернативните стратегии за продължаване на лечението са:

- Поддържащо лечение: допълнителни инфузии в доза 5 mg/kg на 6 седмица след първата инфузия, след което – на всеки 8 седмици, или
- Повторен курс: Инфузия на 5 mg/kg, ако признаците и симптомите на болестта рецидивират (вж. „Повторен курс” по-долу, както и точка 4.4).

Макар да липсват сравнителни данни, ограничените данни при пациенти, първоначално повлияни се от лечение в доза 5 mg/kg, но при които впоследствие клиничният отговор се е загубил, показват, че при някои пациенти отговорът може да се възстанови с повишаване на дозата (вж. точка 5.1). Продължаването на терапията трябва да се обмисли много внимателно при пациенти, при които не се наблюдава терапевтичен ефект след коригиране на дозата.

#### Фистулизираща активна болест на Crohn

Доза от 5 mg/kg като интравенозна инфузия, последвана от допълнителни инфузии в доза 5 mg/kg на 2 и 6 седмица след първата инфузия. Ако пациентът не отговори след тези 3 дози, лечението с инфликсимаб не трябва да се продължава.

При пациенти, които отговарят на лечението, алтернативните стратегии за продължаване на лечението са:

- Поддържащо лечение: Допълнителни инфузии в доза 5 mg/kg на всеки 8 седмици или
- Повторен курс: Инфузия в доза 5 mg/kg, ако признаците и симптомите на болестта рецидивират, последвани от инфузии в доза 5 mg/kg на всеки 8 седмици (вж. „Повторен курс” по-долу, както и точка 4.4).

Макар да липсват сравнителни данни, ограничените данни при пациенти, първоначално повлияли се от лечение в доза 5 mg/kg, но при които впоследствие клиничният отговор се е загубил, показват, че при някои пациенти повлияването може да се възстанови с повишаване на дозата (вж. точка 5.1). Продължаването на терапията трябва да се обмисли много внимателно при пациенти, при които не се наблюдава терапевтичен ефект след коригиране на дозата.

Опитът с повторни курсове при рецидив на признаците и симптомите на болест на Crohn е ограничен и няма сравнителни данни за съотношението полза/риск при алтернативните стратегии за продължаване на лечението.

#### Улцерозен колит

5 mg/kg като интравенозна инфузия, след което – допълнителни инфузии в доза 5 mg/kg на 2 и 6 седмица след първата инфузия, последвани от инфузии на всеки 8 седмици.

Наличните данни говорят, че клиничен отговор обикновено се постига в рамките на 14 седмици от началото на лечението, т.е. след третата доза. При пациенти, при които през този период няма данни за терапевтичен ефект, продължаването на лечението трябва да се обмисли внимателно.

#### Анкилозиращ спондилит

5 mg/kg като интравенозна инфузия, след което – допълнителни инфузии в доза 5 mg/kg на 2 и 6 седмица след първата инфузия, последвани от инфузии на всеки 6 до 8 седмици. Ако пациентът не отговори в рамките на 6 седмици (т.е. след втората доза), лечението с инфликсимаб не трябва да продължава.

#### Псориатичен артрит

5 mg/kg като интравенозна инфузия, след което – нови инфузии в доза 5 mg/kg на 2 и 6 седмица след първата инфузия, последвани от инфузии на всеки 8 седмици.

#### Псориазис

5 mg/kg като интравенозна инфузия, след което – нови инфузии в доза 5 mg/kg на 2 и 6 седмица след първата инфузия, последвани от инфузии на всеки 8 седмици. Ако пациентът не отговори в рамките на 14 седмици (т.е. след четвъртата доза), лечението с инфликсимаб не трябва да продължава.

#### Повторен курс при болест на Crohn и ревматоиден артрит

Ако признаците и симптомите на болестта рецидивират, може да се започне нов курс със Zessly в рамките на 16 седмици след последната инфузия. В клиничните проучвания са наблюдавани реакции на забавена свръхчувствителност, които са били нечести и са се проявявали след периоди без прием на инфликсимаб, по-малки от 1 година (вж. точки 4.4 и 4.8). Безопасността и ефикасността при повторен курс след период без прием на инфликсимаб, по-дълъг от 16 седмици, не са установени. Това важи както за пациенти с болест на Crohn, така и за пациенти с ревматоиден артрит.

#### Повторен курс при улцерозен колит

Безопасността и ефикасността на повторен курс, извън схемата на прилагане на инфузия на всеки 8 седмици, не са установени (вж. точки 4.4 и 4.8).

### Повторен курс при анкилозиращ спондилит

Безопасността и ефикасността на повторен курс, извън схемата на прилагане на инфузия на всеки 6 до 8 седмици, не са установени (вж. точки 4.4 и 4.8).

### Повторен курс при псориатичен артрит

Безопасността и ефикасността на повторен курс, извън схемата на прилагане на инфузия на всеки 8 седмици, не са установени (вж. точки 4.4 и 4.8).

### Повторен курс при псориазис

Ограниченият опит от лечение на псориазис с единична доза инфликсимаб след интервал от 20 седмици показва, че ефикасността намалява, а честотата на развитие на леки до умерени инфузионни реакции нараства в сравнение с началната индукционна терапия (вж. точка 5.1).

Ограниченият опит от повторен курс на лечение след обостряне на заболяването, чрез реиндукционен режим, предполага повишена честота на инфузионни реакции, включително и сериозни, в сравнение с 8-седмично поддържащо лечение (вж. точка 4.8).

### Повторен курс за всички показания

Не се препоръчва реиндукционен режим, в случай че поддържащото лечение е прекъснато и се налага то да бъде започнато отново (вж. точка 4.8). При това положение лечението трябва да започне с единична доза Zessly, последвана от описаните по-горе препоръки за поддържащи дози.

### Специални популации

#### Старческа възраст

Не са провеждани специфични проучвания на инфликсимаб при пациенти в старческа възраст. В клинични проучвания не са наблюдавани големи свързани с възрастта разлики в клирънс и обема на разпределение. Не се налага коригиране на дозата (вж. точка 5.2). За повече информация относно безопасността на инфликсимаб при пациенти в старческа възраст вижте точки 4.4 и 4.8.

#### Бъбречно и/или чернодробно увреждане

Инфликсимаб не е проучван при тези пациентски популации. Препоръки за дозировката не могат да бъдат направени (вж. точка 5.2).

#### Педиатрична популация

##### *Болест на Crohn (6 до 17 години)*

5 mg/kg като интравенозна инфузия, след което – нови инфузии в доза 5 mg/kg на 2 и 6 седмица след първата инфузия, последвани от инфузии на всеки 8 седмици. Наличните данни не подкрепят продължаването на лечението с инфликсимаб при деца и юноши, неотговорили в рамките на 10 седмици от започване на лечението (вж. точка 5.1).

При някои пациенти за поддържане на клиничния ефект може да са необходими по-къси интервали между инфузиите, докато при други може да са достатъчни и по-дълги интервали. Пациенти, при които са били скъсени дозовите интервали до по-малко от 8 седмици, може да са с повишен риск от нежелани реакции. При тези пациенти, при които не се отчита допълнителна терапевтична полза след смяната на дозовите интервали, такава продължителна терапия с по-къси дозови интервали трябва внимателно да се обмисли.

Безопасността и ефикасността на инфликсимаб не са проучени при деца под 6-годишна възраст с болест на Crohn. Наличните към момента фармакокинетични данни са описани в точка 5.2, но препоръки за дозировката при деца на възраст под 6 години не могат да бъдат направени.

#### *Улцерозен колит (от 6 до 17 години)*

5 mg/kg като интравенозна инфузия, последвана от допълнителни инфузии от 5 mg/kg, на 2-ра и 6-та седмица след първата инфузия, последвани от инфузии на всеки 8 седмици. Наличните данни не подкрепят продължаване на лечението с инфликсимаб при педиатрични пациенти, неотговорили в рамките на първите 8 седмици от започване на лечението (вж. точка 5.1).

Безопасността и ефикасността на инфликсимаб не са проучени при деца под 6-годишна възраст с улцерозен колит. Наличните към момента фармакокинетични данни са описани в точка 5.2, но препоръки за дозировката при деца на възраст под 6 години не могат да бъдат направени.

#### *Псориазис*

Безопасността и ефикасността на инфликсимаб при деца и юноши под 18-годишна възраст за показанието псориазис все още не са установени. Наличните към момента данни са описани в точка 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

#### *Ювенилен идиопатичен артрит, псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит*

Безопасността и ефикасността на инфликсимаб при деца и юноши под 18-годишна възраст за показанията ювенилен идиопатичен артрит, псориатичен артрит и анкилозиращ спондилит все още не са установени. Наличните към момента данни са описани в точка 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

#### *Ювенилен ревматоиден артрит*

Безопасността и ефикасността на инфликсимаб при деца и юноши под 18-годишна възраст за показанието ювенилен ревматоиден артрит все още не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

### **Начин на приложение**

Zessly трябва да се прилага интравенозно за период от 2 часа. Всички пациенти, на които е приложен Zessly, трябва да останат под наблюдение поне 1-2 часа след инфузията с оглед развитие на остри инфузионни реакции. Трябва да има условия за оказване на спешна помощ (адреналин, антихистамини, кортикостероиди и възможност за интубация). Може да се направи премедикация например с антихистамин, хидрокортизон и/или парацетамол, а скоростта на инфузията трябва да се намали, за да се ограничи рискът от инфузионни реакции, особено ако пациентът има анамнеза за такива (вж. точка 4.4).

#### Съкратена продължителност на инфузиите в рамките на показанията за възрастни

При внимателно подбрани възрастни пациенти, които са толерирали най-малко 3 начални 2-часови инфузии на Zessly (индукционна фаза) и получават поддържаща терапия, може да се обмисли прилагането на последващи инфузии за период, не по-малък от 1 час. Ако се развие инфузионна реакция, свързана със съкратена продължителност на инфузията, трябва да се обмисли по-бавна скорост при бъдещи инфузии, ако се налага продължаване на лечението. Не са проучвани инфузии със съкратена продължителност при дози > 6 mg/kg (вж. точка 4.8).

За указания за приготвяне на разтвора и приложението му, вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество, към други миши протеини или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с туберкулоза или други тежки инфекции като сепсис, абсцеси и опортюнистични инфекции (вж. точка 4.4).

Пациенти с умерено тежка или тежка сърдечна недостатъчност (III/IV ФК по NYHA) (вж. точки 4.4 и 4.8).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### **Проследимост**

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

#### **Инфузионни реакции и свръхчувствителност**

При приложение на инфликсимаб са наблюдавани остри инфузионни реакции, включително анафилактичен шок, както и реакции на забавена свръхчувствителност (вж. точка 4.8).

Острите инфузионни реакции, включително и анафилактични реакции, могат да се развият по време на (за секунди) или до няколко часа след инфузията. Ако се развие остра реакция, свързана с инфузията, трябва да се спре веднага. Трябва да има условия за оказване на спешна помощ (адреналин, антихистамини, кортикостероиди и набор за интубация). Може да се прави премедикация, напр. с антихистамини, хидрокортизон и/или парацетамол, за профилактика на леки и преходни реакции.

Възможно е да се развият антитела срещу инфликсимаб, като появата им е свързана с повишена честота на инфузионните реакции. Малка част от инфузионните реакции са сериозни алергични реакции. Освен това е наблюдавана и връзка между развитието на антитела срещу инфликсимаб и намалена продължителност на ремисията. Съвместното приложение на инфликсимаб с имуномодулатори е свързано с по-ниска честота на развитие на антитела срещу инфликсимаб и по-ниска честота на инфузионните реакции.

Ефектът от съвместното приложение на имуномодулатори е по-изразен при пациенти, лекувани епизодично с инфликсимаб, отколкото при пациенти на поддържащо лечение. Пациентите, при които приложението на имуносупресори е спряно преди започване на лечението или по време на лечението с инфликсимаб, са с повишен риск от развитие на антитела. Антителата срещу инфликсимаб не винаги могат да бъдат открити в серум. При развитие на сериозни реакции, трябва да се започне симптоматично лечение и да не се правят нови инфузии на Zessly (вж. точка 4.8).

В клиничните проучвания има съобщения за реакции на забавена свръхчувствителност. Наличните данни говорят за повишен риск от реакции на забавена свръхчувствителност при удължаване на периода без прием на инфликсимаб. Пациентите трябва да бъдат посъветвани незабавно да търсят медицинска помощ при развитие на прояви на забавена нежелана реакция (вж. точка 4.8). Пациенти, при които се провежда повторно лечение след продължителен интервал, трябва да са под строго наблюдение за признаци и симптоми на забавена свръхчувствителност.

#### **Инфекции**

Преди, по време на и след лечението със Zessly пациентите трябва да са под строго наблюдение за развитие на инфекции, включително и на туберкулоза. Понеже елиминирането на инфликсимаб може да продължи до 6 месеца, наблюдението трябва да продължи през целия

период. Ако при даден пациент се развие сериозна инфекция или сепсис, лечението със Zessly не трябва да продължава.

С повишено внимание трябва да се подхожда при обсъждане на лечение със Zessly при пациенти с хронични инфекции или анамнеза за рецидивиращи инфекции, включително при пациенти, на съпътстващо лечение с имunosупресори. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да избягват излагане на възможни рискови фактори за инфектиране.

Тумор-некротизиращият фактор алфа ( $TNF_{\alpha}$ ) е медиатор на възпалението и модулатор на клетъчния имунен отговор. Експерименталните данни показват, че  $TNF_{\alpha}$  е от основно значение в борбата срещу причинителите на вътреклетъчни инфекции.

Клиничният опит показва, че при някои пациенти, които са на лечение с инфликсимаб, антиинфекциозният имунитет е отслабен.

Трябва да се отбележи, че потискането на  $TNF_{\alpha}$  може да маскира някои симптоми на инфекции, като например повишената температура. Ранното разпознаване на атипични клинични белези на сериозни инфекции и на типични клинични белези на редки и необичайни инфекции е изключително важно с оглед навременното поставяне на диагноза и започване на лечение.

Пациентите, приемащи  $TNF$ -блокери, са по-податливи към развитие на сериозни инфекции.

При пациенти, лекувани с инфликсимаб, е наблюдавано развитие на туберкулоза, бактериални инфекции, включително сепсис и пневмония, инвазивни гъбични, вирусни и други опортюнистични инфекции. Някои от тези инфекции са били с летален изход; най-често съобщаваните опортюнистични инфекции с честота на смъртни случаи  $> 5\%$  включват пневмоцистна пневмония, кандидоза, листериоза и аспергилоза.

Пациенти, които развият нова инфекция по време на лечението със Zessly, трябва да останат под лекарско наблюдение и да им бъде направен обстоен диагностичен преглед. Приемът на Zessly трябва да бъде преустановен, ако при пациента се развие нова сериозна инфекция или сепсис, като се назначи подходящо антимикробно или противогъбично лечение, докато инфекцията не бъде овладяна.

### Туберкулоза

При пациенти, лекувани с инфликсимаб, има съобщения за развитие на активна туберкулоза. Трябва да се отбележи, че повечето от тези съобщения са за екстрапулмонална туберкулоза, която се проявява или като локално, или като дисеминирано заболяване.

Преди започване на лечение със Zessly, при всички пациенти трябва да бъде изключена както активна, така и латентна туберкулоза. Това включва подробна анамнеза с насочени въпроси за прекарана туберкулоза или възможен контакт с болни от туберкулоза, както и предхождаща и/или настояща имunosупресорна терапия. При всички пациенти трябва да се правят съответните скринингови изследвания според местните препоръки (напр. туберкулинов тест, рентгенография на гръден кош и/или интерферон - гама тест). Препоръчва се резултатите от тези изследвания да се впишат в напомнящата карта на пациента. Лекуващият лекар трябва да има предвид съществуващия риск от фалшиво-отрицателен туберкулинов тест при тежко болни или имунокомпрометирани пациенти.

Ако се диагностицира активна туберкулоза, не трябва да се започва лечение със Zessly (вж. точка 4.3).

При съмнение за латентна туберкулоза, пациентът трябва да се консултира с лекар с опит в лечението на туберкулоза. При всички описани по-долу случаи трябва много внимателно да се прецени съотношението полза/риск от лечението със Zessly.

Ако се диагностицира латентна туберкулоза, преди започване на лечението със Zessly трябва да се започне антитуберкулозна терапия в съответствие с местните препоръки.

Преди започване на лечението със Zessly при пациенти с няколко или значими рискови фактори за туберкулоза и отрицателен резултат от изследванията за латентна туберкулоза, трябва да се обсъди започване на антитуберкулозно лечение.

При пациенти с анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не е сигурно, че е проведен пълен курс на лечение, също трябва да се обсъди провеждането на антитуберкулозно лечение преди започване на терапията със Zessly.

Съобщени са някои случаи на активна туберкулоза при пациенти, лекувани с инфликсимаб по време на и след лечение на латентна туберкулоза.

Всички пациенти трябва да бъдат информирани да потърсят незабавна медицинска помощ, ако по време на или след края на лечението със Zessly развият признаци/симптоми, подсказващи наличие на туберкулоза (напр. упорита кашлица, загуба на тегло, субфебрилна температура).

### Инвазивни гъбични инфекции

Ако при пациенти, лекувани със Zessly, се развие сериозно системно заболяване, трябва да се подозира инвазивна гъбична инфекция като аспергилоза, кандидоза, пневмоцистна пневмония, хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза и още на ранен етап от изследванията на тези пациенти трябва да се направи консултация с лекар, който е специалист в диагностиката и лечението на инвазивни гъбични инфекции. Инвазивните гъбични инфекции могат да протекат по-скоро като дисеминирано, отколкото локализирано заболяване и при някои пациенти с активна инфекция тестовете за антигени и антитела могат да са отрицателни. Трябва да се обмисли подходяща емпирична противогъбична терапия, като се вземе под внимание както риска от тежка гъбична инфекция, така и рисковете от противогъбичната терапия.

При пациенти, които са живели или пътували по места, където инвазивните гъбични инфекции като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза са ендемични, ползите и рисковете от лечението трябва внимателно да се обсъдят, преди да се назначи лечение със Zessly.

### Фистулизираща болест на Crohn

При пациентите с фистулизираща болест на Crohn с остри гнойни фистули не трябва да се започва лечение със Zessly, докато не се изключи евентуален фокус на инфекция, най-вече абсцес (вж. точка 4.3).

### **Реактивация на хепатит В (HBV)**

При пациенти, хронични носители на вируса на хепатит В, лекувани с антагонисти на TNF, включително инфликсимаб, е наблюдавана реактивация на вируса. Някои от случаите са били с летален изход.

Пациентите трябва да бъдат изследвани за HBV инфекция преди започване на лечение със Zessly. При пациенти, които са позитивни за HBV инфекция, се препоръчва консултация с лекар, който има опит в лечението на хепатит В. Носителите на HBV, при които се налага провеждане на лечение със Zessly, трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на лечението и в продължение на няколко месеца след края на лечението. Няма достатъчно данни за едновременно лечение на носители на HBV с противовирусни лекарствени продукти и TNF-антагонисти с цел профилактика на HBV реактивация. При пациентите, при които се развие реактивация на HBV, лечението със Zessly трябва да се спре и да се започне ефективно противовирусно лечение и подходяща поддържаща терапия.

## **Хепатобилиарни нарушения**

По време на постмаркетинговия период на инфликсимаб са наблюдавани случаи на иктер и неинфекциозен хепатит, понякога с характеристика на автоимунен хепатит. Има отделни случаи на чернодробна недостатъчност, водеща до необходимост от чернодробна трансплантация, или до смърт. Пациентите със симптоми или признаци за нарушена чернодробна функция трябва да бъдат оценени за данни за чернодробно увреждане. Ако се развие иктер или АЛАТ се повиши  $\geq 5$  пъти над горната граница на нормата, лечението със Zessly трябва да се спре и да се назначат подробни изследвания за уточняване на чернодробната функция.

## **Едновременно приложение на инхибитори на TNF-алфа и анакинра**

При клинични проучвания на едновременно приложение на анакинра и етанерцепт, друг TNF $_{\alpha}$ -блокатор, са наблюдавани сериозни инфекции и неутропения, като клиничният ефект не превъзхожда този от самостоятелното приложение на етанерцепт. Естеството на нежеланите реакции, наблюдавани при приложение на комбинацията от етанерцепт и анакинра е такова, че сходни прояви на токсичност могат да се наблюдават и при едновременно приложение на анакинра и други TNF $_{\alpha}$ -блокери. Поради това не се препоръчва едновременното приложение на Zessly и анакинра.

## **Едновременно приложение на TNF-алфа инхибитори и абатацепт**

При клинични проучвания едновременното приложение на TNF-антагонисти и абатацепт се свързва с повишен риск от развитие на инфекции, включително тежки инфекции, в сравнение със самостоятелно лечение с TNF-антагонисти, без по-големи клинично значими ползи. Не се препоръчва едновременното приложение на Zessly и абатацепт.

## **Едновременно приложение с други биологични лекарствени продукти**

Няма достатъчно информация по отношение на едновременната употреба на инфликсимаб с други биологични лекарствени продукти, използвани за лечение на същите заболявания, за които се използва инфликсимаб. Едновременната употреба на инфликсимаб с тези биологични продукти не се препоръчва поради възможността за повишаване на риска от инфекция и други потенциални фармакологични взаимодействия.

## **Преминаване от един вид биологичен DMARD към друг**

Необходимо е повишено внимание и пациентите трябва да продължат да бъдат проследявани при преминаване от един биологичен лекарствен продукт към друг, тъй като припокриването на биологична активност може допълнително да повиши риска от нежелани реакции, включително инфекция.

## **Ваксинации**

Препоръчва се, ако е възможно, преди започване на лечението с инфликсимаб да се направят всички ваксинации на пациентите, в съответствие с имунизационния календар. На пациентите, лекувани с инфликсимаб, могат да се правят едновременно ваксини, с изключение на живи ваксини (вж. точки 4.5 и 4.6).

В подгрупа от 90 възрастни пациенти с ревматоиден артрит в проучване 2, при сходен процент пациенти във всяка група на лечение (метотрексат плюс: плацебо [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] или 6 mg/kg инфликсимаб [n = 46]) се появява ефективно двукратно увеличение на титъра на поливалентна пневмококова ваксина, показващо, че инфликсимаб не повлиява Т-клетъчно независимия хуморален имунен отговор. Обаче проучвания от публикуваната литература при различни индикации (напр. ревматоиден артрит, псориазис, болест на Crohn) предполагат, че неживите ваксини, приложени по време на лечение с анти-TNF продукти, включително

инфликсимаб, може да предизвикат по-слаб имунен отговор, отколкото при пациенти, които не получават лечение с анти-TNF продукти.

#### Живи ваксини/терапевтични инфекциозни агенти

Данните за отговора при ваксиниране с живи ваксини или за вторично предаване на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, които са на лечение с анти-TNF продукти, са ограничени. Употребата на живи ваксини може да доведе до клинични инфекции, включително дисеминирани инфекции. Не се препоръчва едновременно прилагане на живи ваксини със Zessly.

#### **Експозиция на бебето *in utero***

При кърмачета, изложени *in utero* на инфликсимаб, е съобщен фатален случай поради дисеминирана инфекция с бацил на Калмет и Герен (*Bacillus Calmette-Guérin*, BCG) след прилагане на BCG ваксина след раждането. Препоръчва се да се изчака дванадесет месеца след раждане преди прилагане на живи ваксини на кърмачета, изложени *in utero* на инфликсимаб. Ако серумните нива на инфликсимаб при кърмачето са неустановими или инфликсимаб е прилаган само през първия триместър на бременността, може да се обмисли приложение на жива ваксина на по-ранен етап, ако има ясна клинична полза за определено кърмаче (вж. точка 4.6).

#### **Експозиция на бебето чрез кърмата**

Не се препоръчва приложение на жива ваксина при кърмаче, докато майката получава инфликсимаб, освен ако серумните нива на инфликсимаб при кърмачето са неустановими (вж. точка 4.6).

#### **Терапевтични инфекциозни агенти**

Друга употреба на терапевтични инфекциозни агенти като живи атенюирани бактерии (напр. вливане на BCG в пикочния мехур при лечение на рак) може да доведе до клинични инфекции, включително дисеминирани инфекции. Препоръчва се да не се прилагат терапевтични инфекциозни агенти едновременно със Zessly.

#### **Автоимунни процеси**

Относителният дефицит на  $TNF_{\alpha}$ , предизвикан от лечение с анти-TNF продукти, може да предизвика отключване на автоимунен процес. Ако при даден пациент след лечение със Zessly се проявят симптоми, насочващи към лупус-подобен синдром, съпроводени от позитивиране на антитела срещу двойноверижна ДНК, не трябва да се провеждат нови курсове със Zessly (вж. точка 4.8).

#### **Неврологични събития**

Употребата на TNF-блокиращи средства, включително инфликсимаб, се свързва със случаи на отключване или обостряне на клинично и/или рентгенологично изявени демиелиниращи нарушения, засягащи централната нервна система, включително множествена склероза, както и демиелиниращи нарушения, засягащи периферната нервна система, включително синдром на Guillain-Barré. При пациенти с анамнеза за съществуващи или за наскоро появили се демиелиниращи нарушения, преди започване на лечение със Zessly внимателно трябва да се преценят ползите и рисковете от лечението с анти-TNF продукти. Ако тези нарушения се развият, трябва да се обмисли прекратяване на лечението със Zessly.

## Злокачествени и лимфопрлиферативни заболявания

В контролираните клинични проучвания на TNF-блокери сред пациентите, лекувани с TNF-блокери, са наблюдавани повече случаи на злокачествени новообразувания, включително и лимфоми, в сравнение с контролните групи. В клиничните проучвания на инфликсимаб за всички одобрени показания, честотата на развитие на лимфом при лекуваните с инфликсимаб пациенти е по-висока, отколкото очакваната в общата популация, но като цяло развитието на лимфом остава рядко. В постмаркетингови условия има съобщения за случаи на левкемия при пациенти, лекувани с TNF-антагонист. При пациенти с ревматоиден артрит с голяма давност и висока активност на възпалителното заболяване съществува повишен риск от поява на лимфом и левкемия, което усложнява оценката на риска.

В клинично проучване на приложение на инфликсимаб при пациенти с умерена до тежка хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ) в групата на лекуваните с инфликсимаб пациенти има повече съобщения за развитие на злокачествени заболявания, отколкото в контролната група. Всички пациенти са с анамнеза за тютюнопушене. При обсъждане на лечение трябва да се подхожда с повишено внимание при пациенти с повишен риск от развитие на злокачествено заболяване във връзка с тютюнопушене.

Въз основа на известното до момента не може да се изключи съществуването на повишен риск за развитие на лимфом или друго злокачествено заболяване при пациенти, лекувани с TNF-блокери (вж. точка 4.8). При обсъждане на лечение с TNF-блокери при пациенти с анамнеза за злокачествено заболяване, или при обсъждане на продължаване на лечението при пациенти, при които се е развило злокачествено заболяване, трябва да се подхожда с повишено внимание.

С повишено внимание трябва да се подхожда и при пациенти с псориазис и анамнеза за сериозна имunosупресивна терапия или продължителна PUVA-терапия.

В постмаркетингови условия има съобщения за злокачествени заболявания, някои с фатален изход, при деца, юноши и млади хора (до 22-годишна възраст), лекувани с TNF-блокери, включително инфликсимаб (начало на лечението  $\leq$  18-годишна възраст). Приблизително половината от тези случаи са лимфоми. Другите случаи обхващат най-различни злокачествени заболявания, в т.ч. редки заболявания, обикновено свързвани с имunosупресия. При пациенти, лекувани с TNF-блокери не може да се изключи риск от поява на злокачествени заболявания.

В постмаркетинговия период има съобщения за случаи на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (HSTCL) при пациенти, лекувани с TNF-блокери, включително инфликсимаб. Този рядък Т-клетъчен лимфом е с агресивен ход и обикновено е с летален изход. Почти всички пациенти са получили лечение с AZA или 6-MP едновременно или непосредствено преди TNF-блокери. По-голямата част от случаите на развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом, при лечение с инфликсимаб, са при пациенти с болест на Crohn или улцерозен колит, като повечето от тях са съобщавани при юноши или младежи от мъжки пол. Потенциалният риск от комбиниране на AZA или 6-MP със Zessly трябва внимателно да бъде обмислен. При пациенти, лекувани с инфликсимаб, не може да се изключи съществуването на риск за развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (вж. точка 4.8).

При пациенти, лекувани с TNF-блокери, включително инфликсимаб (вж. точка 4.8) се съобщава за меланом и Меркел-клетъчен карцином. Препоръчват се периодични дерматологични прегледи, особено при пациенти с рискови фактори за рак на кожата.

В популационно ретроспективно кохортно проучване, използващо данни от националните шведски здравни регистри, е открита повишена честота на цервикален карцином при жени с ревматоиден артрит, лекувани с инфликсимаб в сравнение с пациенти, които не са лекувани с биологични продукти или общата популация, включително и тези на възраст над 60 години. Периодичното скринингово изследване трябва да продължи при жени, лекувани със Zessly, включително при тези на възраст над 60 години.

Всички пациенти с улцерозен колит, които са с повишен риск от развитие на дисплазия или колоректален карцином (например пациентите с дългогодишен улцерозен колит или първичен склерозиращ холангит), както и такива с анамнеза за дисплазия или колоректален карцином, преди започване на терапията и на редовни интервали след започването ѝ трябва да се изследват за наличие на дисплазия. Изследването трябва да включва колоноскопия с биопсии според местните препоръки. Наличните до момента данни не показват лечението с инфликсимаб да повлиява риска от развитие на дисплазия или колоректален карцином.

Понеже рискът от развитие на карцином при лекувани с инфликсимаб пациенти и с новооткрита дисплазия не е оценяван, съотношението между риска и ползата от продължителна терапия трябва внимателно да се оценява от лекаря при всеки отделен пациент.

### **Сърдечна недостатъчност**

Zessly трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с лека сърдечна недостатъчност (I/II ФК по NYHA). Пациентите трябва да са под строг контрол и лечението със Zessly не трябва да се продължава при пациенти, при които се развие или се влоши съществуваща сърдечна недостатъчност (вж. точки 4.3 и 4.8).

### **Хематологични реакции**

Съществуват съобщения за случаи на панцитопения, левкопения, неутропения и тромбоцитопения при пациенти, получаващи TNF-блокери, включително инфликсимаб. Всички пациенти трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавна медицинска помощ, ако развият признаци и симптоми, които предполагат наличие на кръвна дискразия (напр. персистиращ фебрилитет, кръвонасядания, кръвене, бледност). При пациенти с установени значими хематологични аномалии трябва да се обсъди прекратяване на лечението със Zessly.

### **Други**

Ако се планира операция, под внимание трябва да се вземе дългият полуживот на инфликсимаб. Пациентите, при които се налага операция по време на лечението със Zessly, трябва да бъдат следени внимателно за развитие на инфекциозни и неинфекциозни усложнения при нужда трябва да се взимат необходимите мерки (вж. точка 4.8).

Липсата на отговор при пациенти с болест на Crohn може да говори, че пациентът има фибротични структури, които може да изискват хирургично лечение. Липсват данни, които да предполагат, че инфликсимаб води до прогресия на структури или причинява развитие на структури.

### **Специални популации**

#### Старческа възраст

Честотата на сериозни инфекции при пациенти, на възраст 65 и повече години, лекувани с инфликсимаб, е била по-висока от тази при пациенти под 65-годишна възраст. Някои от тях са били с фатален изход. При лечението на пациенти в старческа възраст трябва да се обърне специално внимание по отношение на риска от инфекция (вж. точка 4.8).

#### Педиатрична популация

#### Инфекции

В клиничните проучвания инфекции са съобщавани при по-висок процент педиатрични пациенти, отколкото при възрастни пациенти (вж. точка 4.8).

## Ваксинации

При педиатрични пациенти се препоръчва, ако е възможно, преди започване на лечението със Zessly да се направят всички ваксинации в съответствие с имунизационния календар. При педиатрични пациенти, лекувани с инфликсимаб, могат да се правят едновременно ваксини, с изключение на живи ваксини (вж. точки 4.5 и 4.6).

## Злокачествени и лимфопрролиферативни заболявания

В постмаркетингови условия има съобщения за злокачествени заболявания, някои с фатален изход, при деца, юноши и млади хора (до 22-годишна възраст), лекувани с TNF-блокери, включително инфликсимаб (начало на лечението  $\leq$  18-годишна възраст). Приблизително половината от тези случаи са лимфоми. Другите случаи обхващат най-различни злокачествени заболявания и включват редки злокачествени заболявания, свързвани обикновено с имуносупресия. При деца и юноши, лекувани с TNF-блокери, не може да се изключи риск от развитие на злокачествени заболявания

В постмаркетинговия период има съобщения за случаи на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (HSTCL) при пациенти, лекувани с TNF-блокери, включително инфликсимаб. Този рядък тип Т-клетъчен лимфом е с много агресивен ход на протичане и обикновено е с летален изход. Почти всички пациенти са получили лечение с AZA или 6-MP едновременно или непосредствено преди TNF-блокери. По-голямата част от случаите на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при лечение с инфликсимаб са при пациенти с болест на Crohn или улцерозен колит, като повечето от тях са съобщавани при юноши или младежи от мъжки пол. Потенциалният риск от комбиниране на AZA или 6-MP със Zessly трябва внимателно да бъде обмислен. При пациенти, лекувани с инфликсимаб, не може да се изключи риск за развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (вж. точка 4.8).

## **Съдържание на натрий**

Zessly съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Обаче, Zessly се разрежда с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий (вж. точка 6.6).

## **Съдържание на полисорбат**

Zessly съдържа 0,5 mg полисорбат 80 (E 433) във всеки флакон, които са еквивалентни на 0,05 mg/ml в реконституирания разтвор. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Има данни, че при пациенти с ревматоиден артрит, псориатичен артрит и болест на Crohn, едновременното приложение на инфликсимаб с метотрексат и други имуномодулатори намалява образуването на антитела срещу инфликсимаб и води до повишаване на плазмените му концентрации. Все пак, тези данни не са напълно сигурни поради ограниченията на методите за изследване на концентрациите на инфликсимаб и антителата срещу инфликсимаб в серум.

Изглежда, че кортикостероидите не променят фармакокинетиката на инфликсимаб в клинично значима степен.

Едновременното прилагане на Zessly с други биологични лекарствени продукти, използвани за лечение на същите заболявания, за които се използва Zessly, включително анакинра и абатацепт, не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Препоръчва се по време на лечението със Zessly да не се правят ваксинации с живи ваксини. Също така се препоръчва да не се правят ваксинации с живи ваксини на кърмачета след *in utero* излагане на инфликсимаб 12 месеца след раждане. Ако серумните нива на инфликсимаб при кърмачето са неустановими или инфликсимаб е прилаган само през първия триместър на бременността, може да се обмисли приложение на жива ваксина на по-ранен етап, ако има ясна клинична полза за определено кърмаче (вж. точка 4.4).

Не се препоръчва приложение на жива ваксина при кърмаче, докато майката получава инфликсимаб, освен ако серумните нива на инфликсимаб при кърмачето са неустановими (вж. точки 4.4 и 4.6).

Препоръчва се да не се прилагат терапевтични инфекциозни агенти едновременно със Zessly (вж. точка 4.4).

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### **Жени с детероден потенциал**

Жени с детероден потенциал трябва да обмислят употребата на адекватна контрацепция за предпазване от бременност и да продължат да я използват поне 6 месеца след последното приложение на Zessly.

### **Бременност**

Според проспективно събирани данни, средният брой бременности с експозиция на инфликсимаб, водещи до раждане на живо дете с известен изход, включително приблизително 1 100 с експозиция по време на първото тримесечие, не показва повишение в честотата на малформации при новороденото.

Въз основа на обсервационно проучване от Северна Европа, при жени, изложени на инфликсимаб по време на бременност (със или без имуномодулатори/кортикостероиди, 270 бременности) се наблюдават повишен риск (OR, 95% CI; p-стойност) за цезарово сечение (1,50; 1,14-1,96; p = 0,0032), преждевременно раждане (1,48; 1,05-2,09; p = 0,024), по-нисък ръст за съответната гестационна седмица (2,79; 1,54-5,04; p = 0,0007) и ниско тегло на новороденото при раждане (2,03; 1,41-2,94; p = 0,0002), в сравнение с жени, изложени само на имуномодулатори и/или кортикостероиди (6 460 бременности). Потенциалният принос на експозицията на инфликсимаб и/или тежестта на подлежащото заболяване при тези изходи остава неясен.

Поради инхибирането на TNF $\alpha$ , приложеният по време на бременността инфликсимаб може да промени нормалния имунен отговор на новороденото. При проучване на токсичността за развитието при мишки с аналогично анти тяло, което селективно инхибира функционалната активност на мишия TNF $\alpha$ , не са установени данни за токсични ефекти спрямо майката, ембриотоксичност или тератогенен ефект (вж. точка 5.3).

Наличният клиничен опит е ограничен. Инфликсимаб трябва да се използва по време на бременност, само ако е абсолютно необходимо.

Инфликсимаб преминава през плацентата и се установява в серума на кърмачета до 12 месеца след раждане. След *in utero* експозиция на инфликсимаб, кърмачетата може да са с повишен риск от развитие на инфекция, включително тежка дисеминирана инфекция, която може да бъде фатална. Не се препоръчва приложение на живи ваксини (напр. BCG ваксина) 12 месеца след раждането при кърмачета, които са били изложени *in utero* на инфликсимаб (вж. точки 4.4 и 4.5). Ако серумните нива на инфликсимаб при кърмачето са неустановими или инфликсимаб е прилаган само през първия триместър на бременността, може да се обмисли

приложение на жива ваксина на по-ранен етап, ако има ясна клинична полза за определено кърмаче. Съобщавани са също случаи на агранулоцитоза (вж. точка 4.8).

## **Кърмене**

Ограничени данни от публикуваната литература показват, че инфликсимаб е установен в ниски нива в майчиното мляко, в концентрации до 5% от серумните нива на майката. Инфликсимаб се открива също и в серума на кърмачето, след експозиция на инфликсимаб чрез кърмата. Докато системната експозиция при кърмачето се очаква да е ниска, защото инфликсимаб се разгражда до голяма степен в стомашно-чревния тракт, то приложението на живи ваксини на кърмаче, когато майката получава инфликсимаб не е препоръчително, освен ако серумните нива на инфликсимаб при кърмачето са неустойчиви. Може да се обмисли употребата на инфликсимаб по време на кърмене.

## **Фертилитет**

Предклиничните данни не са достатъчни, за да се направят заключения за влиянието на инфликсимаб върху фертилитета и общата репродуктивна функция (вж. точка 5.3).

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Zessly може да окаже минимално влияние върху способността за шофиране и работа с машини. След приложение на инфликсимаб може да се появи замаяване (вж. точка 4.8).

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### **Резюме на профила на безопасност**

Най – честата нежелана лекарствена реакция (НЛР), за която се съобщава в клиничните проучвания, е инфекция на горните дихателни пътища, появяваща се при 25,3% от пациентите, лекувани с инфликсимаб, в сравнение с 16,5% от контролните пациенти. Най – сериозните НЛР, свързани с употребата на TNF-блокери, за които има съобщения при лечение с инфликсимаб, включват реактивация на хепатит В (HVB), застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН), сериозни инфекции (включително сепсис, опортюнистични инфекции и туберкулоза), серумна болест (реакции на забавена свръхчувствителност), хематологични реакции, системен лупус еритематозус/лупус – подобен синдром, нарушения, свързани с демиелинизация, хепатобилиарни нарушения, лимфом, HSTLC, левкемия, Меркел-клетъчен карцином, меланом, злокачествени заболявания в педиатричната популация, саркоидоза/саркоид-подобна реакция, интестинален или перианален абсцес (при болест на Crohn) и сериозни реакции, свързани с инфузията (вж. точка 4.4).

### **Табличен списък на нежеланите реакции**

В Таблица 1 са изброени както НЛР, получени въз основа на опита от клинични проучвания, така и нежелани реакции, някои от които с летален изход, съобщени при постмаркетинговия опит. В рамките на системно-органните класове, нежеланите реакции са групирани по честота както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\,000$  до  $1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ); много редки ( $< 1/10\,000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1

Нежелани реакции при клинични проучвания и от постмаркетингов опит

|                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Инфекции и инфестации</i>                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Много чести:                                                                           | Вирусна инфекция (напр. грип, херпес-вирусна инфекция).                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Чести:                                                                                 | Бактериални инфекции (напр. сепсис, целулит, абсцес).                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Нечести:                                                                               | Туберкулоза, гъбични инфекции, (напр. кандидоза, онихомикоза).                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Редки:                                                                                 | Менингит, опортюнистични инфекции (като например инвазивни гъбични инфекции, [пневмоцистна пневмония, хистоплазмоза, аспергилоза, кокцидиомикоза, криптококоза, бластомикоза], бактериални инфекции [атипична микобактериална, листериоза, салмонелоза] и вирусни инфекции [цитомегаловирус]), паразитни инфекции, реактивация на хепатит В. |
| С неизвестна честота:                                                                  | Инфекция, предизвикана от ваксина (след <i>in utero</i> експозиция на инфликсимаб)*.                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Редки:                                                                                 | Лимфом, неходжкинов лимфом, болест на Ходжкин, левкемия, меланом, цервикален карцином.                                                                                                                                                                                                                                                       |
| С неизвестна честота:                                                                  | Хепатолиенален Т-клетъчен лимфом (главно при юноши и млади мъже с болест на Crohn или улцерозен колит), Меркел-клетъчен карцином, сарком на Kaposi.                                                                                                                                                                                          |
| <i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Чести:                                                                                 | Неутропения, левкопения, анемия, лимфаденопатия.                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Нечести:                                                                               | Тромбоцитопения, лимфопения, лимфоцитоза.                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Редки:                                                                                 | Агранулоцитоза (включително кърмачета, изложени <i>in utero</i> на инфликсимаб), тромботична тромбоцитопенична пурпура, панцитопения, хемолитична анемия, идиопатична тромбоцитопенична пурпура.                                                                                                                                             |
| <i>Нарушения на имунната система</i>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Чести:                                                                                 | Симптоми на респираторна алергия.                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Нечести:                                                                               | Анафилактична реакция, лупус-подобен синдром, серумна болест или реакция, наподобяваща серумна болест.                                                                                                                                                                                                                                       |
| Редки:                                                                                 | Анафилактичен шок, васкулит, саркоид-подобна реакция.                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Нечести:                                                                               | Дислипидемия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Психични нарушения</i>                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Чести:                                                                                 | Депресия, безсъние.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Нечести:                                                                               | Амнезия, тревожност, объркване, сънливост, нервност.                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Редки:                                                                                 | Апатия.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Нарушения на нервната система</i>                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Много чести:                                          | Главоболие.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Чести:                                                | Световъртеж, замайване, хиперстезия, парестезии.                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Нечести:                                              | Гърч, невропатия.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Редки:                                                | Трансверзален миелит, демиелинизиращи процеси, засягащи централната нервна система (заболяване, подобно на множествена склероза, и неврит на зрителния нерв), демиелинизиращи процеси, засягащи периферната нервна система (синдром на Guillain-Barré, хронична възпалителна демиелинизираща полиневропатия и мултифокална моторна невропатия). |
| С неизвестна честота:                                 | Мозъчно-съдови инциденти в тясна времева връзка с инфузията.                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Нарушения на очите</i>                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Чести:                                                | Конюнктивит.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Нечести:                                              | Кератит, периорбитални отоци, хордеолум.                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Редки:                                                | Ендофталмит.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| С неизвестна честота:                                 | Преходна загуба на зрението по време на или в рамките на 2 часа след инфузията.                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Сърдечни нарушения</i>                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Чести:                                                | Тахикардия, палпитации.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Нечести:                                              | Сърдечна недостатъчност (новооткрита или влошаваща се), аритмия, синкоп, брадикардия.                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Редки:                                                | Цианоза, перикарден излив.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| С неизвестна честота:                                 | Миокардна исхемия/инфаркт на миокарда.                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Съдови нарушения</i>                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Чести:                                                | Хипотония, хипертония, екхимоза, топли вълни, зачервяване.                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Нечести:                                              | Периферна исхемия, тромбоза, хематома.                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Редки:                                                | Циркулаторна недостатъчност, петехия, съдов спазъм.                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Много чести:                                          | Инфекция на горните дихателни пътища, синусит.                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Чести:                                                | Инфекция на долните дихателни пътища (напр. бронхит, пневмония), диспнея, епистаксис.                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Нечести:                                              | Белодробен оток, бронхоспазм, плеврит, плеврален излив.                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Редки:                                                | Интерстициална белодробна болест (включително бързо прогресиращо заболяване, белодробна фиброза и пневмонит).                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Стомашно-чревни нарушения</i>                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Много чести:                                          | Болка в корема, гадене.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Чести:                                                | Кръвоизлив от гастроинтестиналния тракт, диария, диспепсия, гастроезофагеален рефлукс, запек.                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Нечести:                                              | Чревна перфорация, чревна стеноза, дивертикулит, панкреатит, хейлит.                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                                                                                  |                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Хепатобилиарни нарушения</i>                                                  |                                                                                                                                                                                                              |
| Чести:                                                                           | Нарушена чернодробна функция, повишени трансаминази.                                                                                                                                                         |
| Нечести:                                                                         | Хепатит, хепатоцелуларно увреждане, холецистит.                                                                                                                                                              |
| Редки:                                                                           | Автоимунен хепатит, иктер.                                                                                                                                                                                   |
| С неизвестна честота                                                             | Чернодробна недостатъчност.                                                                                                                                                                                  |
| <i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>                                    |                                                                                                                                                                                                              |
| Чести:                                                                           | Поява или влошаване на вече съществуващ псориазис, включително пустулозен псориазис (предимно по дланите и ходилата), уртикария, обрив, пруритус, хиперхидроза, суха кожа, дерматомикоза, екзема, алопеция.  |
| Нечести:                                                                         | Булозна ерупция, себорея, розацея, кожна папилома, хиперкератоза, промяна в кожната пигментация.                                                                                                             |
| Редки:                                                                           | Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, фурункулоза, линейна IgA булозна дерматоза (LABD), остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP), лихеноидни реакции. |
| С неизвестна честота:                                                            | Влошаване на симптомите на дерматомиозит.                                                                                                                                                                    |
| <i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>           |                                                                                                                                                                                                              |
| Чести:                                                                           | Артралгия, миалгия, болка в гърба.                                                                                                                                                                           |
| <i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>                                 |                                                                                                                                                                                                              |
| Чести:                                                                           | Инфекция на пикочните пътища.                                                                                                                                                                                |
| Нечести:                                                                         | Пиелонефрит.                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</i>                        |                                                                                                                                                                                                              |
| Нечести:                                                                         | Вагинит.                                                                                                                                                                                                     |
| <i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>                          |                                                                                                                                                                                                              |
| Много чести:                                                                     | Реакция, свързана с инфузията, болка.                                                                                                                                                                        |
| Чести:                                                                           | Болка в гърдите, умора, фебрилитет, реакция на мястото на инжектиране, втрисане, оток.                                                                                                                       |
| Нечести:                                                                         | Забавено заздравяване на рани.                                                                                                                                                                               |
| Редки:                                                                           | Образуване на грануломи.                                                                                                                                                                                     |
| <i>Изследвания</i>                                                               |                                                                                                                                                                                                              |
| Нечести:                                                                         | Положителен тест за автоантитела, повишено тегло <sup>1</sup> .                                                                                                                                              |
| Редки:                                                                           | Отклонение в стойностите на комплемента.                                                                                                                                                                     |
| <i>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</i> |                                                                                                                                                                                                              |
| С неизвестна честота:                                                            | Усложнение след интервенция (включително инфекциозни и неинфекциозни усложнения)                                                                                                                             |

\* включително говежда туберкулоза (дисеминирана BCG инфекция), вж. точка 4.4

<sup>1</sup> На месец 12 от контролирания период на клиничните изпитвания при възрастни при всички показания, медианата на повишението на телесното тегло е 3,50 kg за пациентите на лечение с инфликсимаб спрямо 3,00 kg за пациентите на плацебо. Медианата на повишението на телесното тегло при възпалителни чревни заболявания е 4,14 kg за пациентите на лечение с инфликсимаб спрямо 3,00 kg за пациентите на плацебо, а медианата на повишението на телесното тегло при ревматологичните показания е 3,40 kg за пациентите на лечение с инфликсимаб спрямо 3,00 kg за пациентите на плацебо.

## Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

### Реакции, свързани с инфузията

При клиничните проучвания реакция, свързана с инфузията, се дефинира като всяка нежелана реакция, възникнала по време на инфузията или в рамките на 1 час след края на инфузията. При 18% от лекуваните с инфликсимаб пациенти в клинични проучвания Фаза III са се развили реакции, свързани с инфузията, докато при получилите плацебо – при 5%. Като цяло, по-голям дял от пациентите, получаващи инфликсимаб като монотерапия развиват реакция свързана с инфузията, в сравнение с пациентите, получаващи едновременно инфликсимаб и имуномодулатори. При около 3% от пациентите лечението е прекратено поради реакция, свързана с инфузията, като всички пациенти – без значение дали се е налагало медикаментозно лечение или не, са се възстановили. От лекуваните с инфликсимаб пациенти, които са имали реакция, свързана с инфузията в периода на индукция през 6-а седмица, 27% са развили реакция, свързана с инфузията по време на поддържащия период от седмица 7 до седмица 54. От пациентите, които не са имали реакция, свързана с инфузията по време на индуциращия период, 9% са развили такава по време на поддържащия период.

В клинично проучване при пациенти с ревматоиден артрит, продължителността на инфузиите е била около 2 часа за първите 3 инфузии. Продължителността на последващите инфузии би могла да се съкрати до не по-кратка от 40 минути при пациенти, които не са развили сериозна реакция, свързана с инфузията. В това изпитване, при 66% от пациентите (686 от 1 040) е осъществена поне една съкратена инфузия с продължителност 90 или по-малко минути, а при 44% от пациентите (454 от 1 040) е реализирана поне една съкратена инфузия с продължителност 60 или по-малко минути. От лекуваните с инфликсимаб пациенти, при които е реализирана поне една съкратена инфузия, реакции, свързани с инфузията са наблюдавани при 15% от пациентите, а сериозни реакции, свързани с инфузията са наблюдавани при 0,4% от пациентите.

В клинично проучване при пациенти с болест на Crohn свързани с инфузията реакции са настъпили при 16,6% (27/163) от пациентите, получаващи инфликсимаб като монотерапия, 5% (9/179) от пациентите, получаващи инфликсимаб в комбинация с AZA, и 5,6% (9/161) от пациентите, получаващи AZA като монотерапия. Една сериозна, свързана с инфузията реакция (< 1%) е възникнала при пациент, лекуван с инфликсимаб като монотерапия.

През постмаркетинговия период в резултат на приложението на инфликсимаб са наблюдавани случаи подобни на анафилактични реакции, включително с оток на ларинкса или фаринкса, тежък бронхоспазъм и гърчове (вж. точка 4.4).

Съобщава се за случаи на преходна загуба на зрението по време на или в рамките на 2 часа след инфузията на инфликсимаб. Съобщава се за случаи (някои с летален изход) на миокардна исхемия/инфаркт на миокарда и аритмия, някои в тясна времева връзка с инфузията на инфликсимаб; съобщава се също за случаи на мозъчно-съдови инциденти в тясна времева връзка с инфузията на инфликсимаб.

### Реакции, свързани с инфузията след повторен курс с инфликсимаб

Клинично проучване при пациенти с умерен до тежък псориазис е разработено да оцени ефикасността и безопасността на дългосрочното поддържащо лечение в сравнение с повторен курс с инфликсимаб с индукционен режим (максимум 4 инфузии на 0-ва, 2-ра, 6-та и 14-та седмица) след обостряне на заболяването. Пациентите не са получавали съпътстващо имunosupресивно лечение. При пациентите в рамото на повторно лечение, 4% (8/219) са получили сериозна реакция, свързана с инфузията, спрямо < 1% (1/222) от пациентите на поддържащо лечение. Повечето от сериозните инфузионни реакции са настъпили по време на втората инфузия на 2-ра седмица. Интервалът между последната поддържаща доза и първата реиндукционна доза варира от 35-231 дни. Симптомите включват, но не са ограничени до,

диспнея, уртикария, оток на лицето и хипотония. Във всички случаи лечението с инфликсимаб е прекратено и/или е назначено друго лечение с пълно отзвучаване на признаците и симптомите.

#### Забавена свръхчувствителност

В клиничните проучвания рядко са наблюдавани реакции на забавена свръхчувствителност, които са се проявили след периоди без прием на инфликсимаб по-малки от 1 година.

В проучванията за лечение на псориазис, реакциите на забавена свръхчувствителност са възниквали по-рано в хода на лечението. Признаците и симптомите включват миалгии и/или артралгии с фебрилитет и/или обриви, при някои пациенти с пруритус, оток на лицето, дланите или устните, дисфагия, уртикария, болка в гърлото и главоболие.

Данните за честота на реакциите на забавена свръхчувствителност след периоди без прием на инфликсимаб, по-дълги от една година, са недостатъчни, но ограничените данни от клиничните проучвания сочат, че с удължаване на периода без прием на инфликсимаб, рискът от развитие на забавена свръхчувствителност нараства (вж. точка 4.4).

В едногодишно клинично проучване с многократни инфузии на пациенти с болест на Crohn, честотата на възникване на наподобяващи серумна болест реакции е била 2,4%.

#### Имуногенност

При пациентите, при които се развиват антитела срещу инфликсимаб, е по-голяма вероятността (приблизително 2-3 пъти) за възникване на инфузионни реакции. Изглежда, че съвместното приложение с имunosупресори намалява честотата на възникване на инфузионни реакции. В клинични проучвания на еднократно и многократно приложение на инфликсимаб в дози от 1 до 20 mg/kg, антитела срещу инфликсимаб са установени при 14% от пациентите, получаващи освен това и имunosупресори, и при 24% от пациентите, които не получават имunosупресори. При пациентите с ревматоиден артрит, лекувани по препоръчаната схема с многократно приложение на метотрексат, антитела срещу инфликсимаб са установени при 8% от пациентите. При пациентите с псориазис, лекувани с инфликсимаб в доза 5 mg/kg със или без метотрексат, антитела срещу инфликсимаб са установени при 15% (при 4% от пациентите, получаващи метотрексат, и при 26% от пациентите, които не са били на лечение с метотрексат в началото на лечението с инфликсимаб). При пациентите с болест на Crohn, които са били на поддържащо лечение, антитела срещу инфликсимаб са установени общо при 3,3% от пациентите, получаващи имunosупресори и при 13,3% от пациентите, които не са получавали имunosупресори. Честотата на развитие на антитела е 2 до 3 пъти по-висока при пациенти, лекувани епизодично. Поради методологичните ограничения, отрицателният резултат не изключва наличието на антитела срещу инфликсимаб. При някои пациенти с антитела срещу инфликсимаб във високи титри се установяват данни за намаляване на ефикасността на лечението. При приблизително 28% от пациентите с псориазис, получаващи инфликсимаб като поддържащо лечение и без съпътстващо лечение с имуномодулатори, се установяват антитела срещу инфликсимаб (вж. точка 4.4: „Инфузионни реакции и свръхчувствителност“).

#### Инфекции

При пациенти, лекувани с инфликсимаб, са наблюдавани туберкулоза, бактериални инфекции, включително сепсис и пневмонии, инвазивни гъбични, вирусни и други опортюнистични инфекции. Някои от тези инфекции са били с летален изход; най-често съобщаваните опортюнистични инфекции с честота на смъртни случаи > 5% включват пневмоцистна пневмония, кандидоза, листериоза и аспергилоза (вж. точка 4.4).

В клиничните проучвания при 36% от получаващите инфликсимаб пациенти се е налагало лечение и на инфекции, докато при пациентите, получаващи плацебо – при 25%.

Честотата на сериозните инфекции, включително и на пневмонии, в клиничните проучвания за лечение на ревматоиден артрит е по-висока при пациентите, лекувани с инфликсимаб и метотрексат, в сравнение с пациентите, лекувани само с метотрексат, особено при дози 6 mg/kg или по-високи (вж. точка 4.4).

Според спонтанните постмаркетингови съобщения най-честите сериозни нежелани реакции са инфекциите. Някои от тези случаи са били с летален изход. Приблизително 50% от смъртните случаи, за които има съобщения, са били във връзка с инфекция. Има съобщения за случаи на туберкулоза, някои от които с летален изход, включително и на милиарна и екстрапулмонална туберкулоза (вж. точка 4.4).

#### Злокачествени и лимфопрролиферативни заболявания

В клиничните проучвания с инфликсимаб, в които са лекувани 5 780 пациенти (5 494 пациентогодини), са установени 5 случая на лимфоми и 26 случая на различни от лимфоми злокачествени заболявания, докато при 1 600-те пациенти, получавали плацебо (941 пациентогодини) е открит 1 случай на различно от лимфом злокачествено заболяване и нито един лимфом.

От до 5-годишното проследяване на пациентите от проучванията с инфликсимаб по отношение на безопасността (6 234 пациентогодини, 3 210 пациенти), има съобщения за 5 случая на развитие на лимфоми и 38 случая за развитие на различни от лимфом злокачествени заболявания.

В постмаркетинговия период се съобщава и за случаи на злокачествени заболявания, включително лимфом (вж. точка 4.4).

В клинично проучване при пациенти с умерено тежка до тежка ХОББ – бивши или настоящи пушачи, 157 възрастни пациенти са лекувани с инфликсимаб в дози, близки до прилаганите при ревматоиден артрит и болест на Crohn. При 9 от тези пациенти са открити злокачествени заболявания, включително и един лимфом. Медианата на продължителността на проследяването е 0,8 години (заболеваемост 5,7% [95% доверителен интервал 2,65%-10,6%]. В контролната група от 77 пациенти има 1 съобщение за злокачествено заболяване [медиана на продължителност на проследяване 0,8 години; заболеваемост 1,3% [95% доверителен интервал 0,03%-7,0%]]. Основната част от злокачествените заболявания са били новообразувания на белите дробове, главата или шията.

В популационно ретроспективно кохортно проучване, е открита повишена честота на цервикален карцином при жени с ревматоиден артрит, лекувани с инфликсимаб в сравнение с пациенти, които не са лекувани с биологични продукти или общата популация, включително и тези на възраст над 60 години (вж. точка 4.4).

В допълнение, има постмаркетингови съобщения за развитие на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом при пациенти, лекувани с инфликсимаб, като по-голямата част от тези случаи възникват при пациенти с болест на Crohn или улцерозен колит, повечето от които са юноши или млади мъже (вж. точка 4.4).

#### Сърдечна недостатъчност

При Фаза II проучване, чиято цел е била оценка на лечението с инфликсимаб при пациенти със ЗСН, при лекуваните с инфликсимаб пациенти е установена по-висока смъртност в резултат на влошаване на сърдечната недостатъчност, особено при пациентите, лекувани с висока доза – 10 mg/kg (т.е. двукратно по-висока от утвърдената доза). В това проучване 150 пациенти със ЗСН III-IV ФК по NYHA (левокамерна фракция на изтласкване  $\leq 35\%$ ) са получавали по 3 инфузии на инфликсимаб в доза 5 mg/kg, 10 mg/kg или плацебо в продължение на 6 седмици. В рамките на 38 седмици са починали 9 от 101 пациенти, лекувани с

инфликсимаб (2 лекувани в доза 5 mg/kg и 7 лекувани в доза 10 mg/kg), докато от 49 пациенти, получили плацебо, е починал само един.

През постмаркетинговия период има съобщения за влошаване на сърдечна недостатъчност при пациенти на лечение с инфликсимаб, като установяването на отключващи фактори в някои случаи е възможно, а в други – не. През постмаркетинговия период има и съобщения за новооткрита сърдечна недостатъчност, включително и при пациенти без данни за предшестващо сърдечно-съдово заболяване. Сред тези пациенти има и такива на възраст под 50 години.

#### Хепатобилиарни нарушения

В клинични проучвания за лечение с инфликсимаб са наблюдавани случаи на леко до умерено повишаване на АЛАТ и АСАТ без прогресия към тежко чернодробно увреждане. Наблюдавани са повишавания на АЛАТ  $\geq 5$  пъти горната граница на нормата (UNL) (вж. Таблица 2).

Повишаване на трансаминазите (по-често на АЛАТ, отколкото на АСАТ) е наблюдавано по-често при пациентите на лечение с инфликсимаб, отколкото в контролните групи – както при монотерапия с инфликсимаб, така и при приложението му в комбинация с имunosупресор. В повечето случаи повишаването на трансаминазите е преходно; все пак, при малка част от пациентите, ензимите са останали повишени по-продължително време. Най-общо, пациентите, при които се повишават АЛАТ и АСАТ, остават асимптоматични и стойностите на ензимите се понижават или се нормализират и при продължаване, и при спиране на лечението с инфликсимаб, както и при корекция на съпътстващата терапия. През постмаркетинговия период има съобщения за иктер и хепатит, понякога с характеристика на автоимунен хепатит, при пациенти, лекувани с инфликсимаб (вж. точка 4.4).

**Таблица 2**  
**Процент на пациентите с повишение на АЛАТ при клинични проучвания**

| Показание                       | Брой пациенти <sup>3</sup> |             | Медиана на периода на проследяване (седмици) <sup>4</sup> |             | $\geq 3 \times \text{ULN}$ |             | $\geq 5 \times \text{ULN}$ |             |
|---------------------------------|----------------------------|-------------|-----------------------------------------------------------|-------------|----------------------------|-------------|----------------------------|-------------|
|                                 | плацебо                    | инфликсимаб | плацебо                                                   | Инфликсимаб | плацебо                    | инфликсимаб | плацебо                    | инфликсимаб |
| Ревматоиден артрит <sup>1</sup> | 375                        | 1 087       | 58,1                                                      | 58,3        | 3,2%                       | 3,9%        | 0,8%                       | 0,9%        |
| Болест на Crohn <sup>2</sup>    | 324                        | 1 034       | 53,7                                                      | 54,0        | 2,2%                       | 4,9%        | 0,0%                       | 1,5%        |
| Болест на Crohn при деца        | N/A                        | 139         | N/A                                                       | 53,0        | N/A                        | 4,4%        | N/A                        | 1,5%        |
| Улцерозен колит при деца        | N/A                        | 60          | N/A                                                       | 49,4        | N/A                        | 6,7%        | N/A                        | 1,7%        |
| Улцерозен колит                 | 242                        | 482         | 30,1                                                      | 30,8        | 1,2%                       | 2,5%        | 0,4%                       | 0,6%        |
| Анкилозиращ спондилит           | 76                         | 275         | 24,1                                                      | 101,9       | 0,0%                       | 9,5%        | 0,0%                       | 3,6%        |
| Псориатичен артрит              | 98                         | 191         | 18,1                                                      | 39,1        | 0,0%                       | 6,8%        | 0,0%                       | 2,1%        |
| Псориазис с плаки               | 281                        | 1 175       | 16,1                                                      | 50,1        | 0,4%                       | 7,7%        | 0,0%                       | 3,4%        |

<sup>1</sup> Пациентите в плацебо групите получават метотрексат, докато тези в групите на лечение с инфликсимаб получават както инфликсимаб, така и метотрексат.

<sup>2</sup> Пациентите в плацебо групите, при двете проучвания фаза III при болест на Crohn, получават начална доза от 5 mg/kg инфликсимаб в началото на проучването, като по време на поддържащата фаза получават плацебо. Пациентите, които са рандомизирани в групите на поддържащо лечение, получаващи плацебо, но впоследствие минават на лечение с инфликсимаб, при анализа на АЛАТ са включени в групата на лечение с инфликсимаб. В изпитване фаза IIIb при болест на Crohn, пациентите на плацебо са получавали AZA 2,5 mg/kg/дневно като активна контрола в допълнение към инфузиите на плацебо инфликсимаб.

<sup>3</sup> Брой пациенти, при които са оценявани стойностите на АЛАТ.

<sup>4</sup> Медианата на периода на проследяване е въз основа на броя на лекуваните пациенти.

#### Антинуклеарни антитела (ANA)/антитела срещу двойноверижна ДНК (anti-dsDNA)

При приблизително половината от лекуваните в клинични проучвания с инфликсимаб пациенти, които изходно са били негативни за ANA, в хода на проучването ANA са се позитивирали – за сравнение при получилите плацебо пациенти ANA са се позитивирали при приблизително 1/5. Anti-dsDNA антитела се откриват за първи път при приблизително 17% от лекуваните с инфликсимаб пациенти, докато при получилите плацебо – при 0%. По последни данни 57% от лекуваните с инфликсимаб пациенти остават anti-dsDNA положителни. Въпреки това, съобщенията за развитие на лупус-подобен синдром не са чести (вж. точка 4.4).

### **Педиатрична популация**

#### Пациенти с ювенилен ревматоиден артрит

Инфликсимаб е изследван в клинично проучване при 120 пациенти (на възраст 4-17 години) с активен ювенилен ревматоиден артрит въпреки лечението с метотрексат. При пациентите са прилагани 3 или 6 mg/kg инфликсимаб като 3-дозов индукционен режим (на 0, 2 и 6 седмици или съответно на 14, 16, 20 седмици), последван от поддържащо лечение веднъж на всеки 8 седмици, съвместно с лечение с метотрексат.

#### Инфузионни реакции

Инфузионни реакции са се развили при 35% от пациентите с ювенилен ревматоиден артрит, лекувани с доза 3 mg/kg, докато при пациентите, лекувани с доза 6 mg/kg, инфузионни реакции са се развили при 17,5%. В групата пациенти, лекувани с инфликсимаб с доза 3 mg/kg, при 4 от 60-те пациенти са наблюдавани сериозни инфузионни реакции, а при 3 от пациентите е имало съмнение за анафилактична реакция (като в 2 от случаите се е касало за сериозна реакция, свързана с инфузията). В групата пациенти, лекувани с доза 6 mg/kg, при 2 от 57-те пациенти са наблюдавани сериозни инфузионни реакции, като в единия случай е имало съмнение за анафилактична реакция (вж. точка 4.4).

#### Имуногенност

Развитие на антитела срещу инфликсимаб е наблюдавано при 38% от пациентите, лекувани с доза 3 mg/kg, докато при пациентите, лекувани с доза 6 mg/kg – при 12%. Титрите на антителата са били значително по-високи в групата пациенти, лекувани с доза 3 mg/kg, отколкото в групата пациенти, лекувани с доза 6 mg/kg.

#### Инфекции

Инфекции са наблюдавани при 68% (41/60) от децата, лекувани с инфликсимаб с доза 3 mg/kg в продължение на 52 седмици, при 65% (37/57) от децата, лекувани с инфликсимаб с доза 6 mg/kg в продължение на 38 седмици, и при 47% (28/60) от децата, получавали плацебо в продължение на 14 седмици (вж. точка 4.4).

#### Болест на Crohn при педиатрични пациенти

Следните нежелани реакции са съобщавани по-често при педиатрични пациенти с болест на Crohn (вж. точка 5.1), отколкото при възрастни пациенти с болест на Crohn: анемия (10,7%), кръв в изпражненията (9,7%), левкопения (8,7%), зачервяване (8,7%), вирусни инфекции (7,8%), неутропения (6,8%), бактериални инфекции (5,8%), алергични реакции с прояви от страна на дихателните пътища (5,8%). В допълнение, са съобщени костни фрактури (6,8%), за които обаче не е установена причинно-следствена връзка. По-долу са изброени някои по-специални съобщения.

### Реакции, свързани с инфузията

В проучването при педиатрични пациенти с болест на Crohn 17,5% от рандомизираните пациенти са развили 1 или повече инфузионни реакции. Не е имало сериозни инфузионни реакции, а при двама от пациентите в проучването при педиатрични пациенти с болест на Crohn са се развили анафилактични реакции, които не са били сериозни.

### Имуногенност

Антитела срещу инфликсимаб са открити при 3 (2,9%) от педиатричните пациенти.

### Инфекции

В проучването при педиатрични пациенти с болест на Crohn съобщения за инфекции има при 56,3% от рандомизираните пациенти, лекувани с инфликсимаб. Съобщенията за инфекции са по-чести при пациенти, при които инфузии са правени през 8 седмици, отколкото при пациенти, при които са правени през 12 седмици (съответно 73,6% и 38,0%), докато съобщения за сериозни инфекции има при 3 пациенти в групата на инфузии през 8 седмици и при 4 пациенти в групата на инфузии през 12 седмици. Най-често съобщаваните инфекции са инфекциите на горните дихателни пътища и фарингити, а най-често съобщаваната сериозна инфекция е абсцес. Има съобщения за три случая на пневмония (един сериозен) и два случая на херпес зостер (и двата несериозни).

### Улцерозен колит при деца

Като цяло, нежеланите лекарствени реакции, съобщени в клиничното изпитване при улцерозен колит при деца и проучванията при улцерозен колит при възрастни, са сходни. В педиатричното проучване при улцерозен колит най-честите нежелани реакции са инфекции на горните дихателни пътища, фарингит, коремна болка, повишена температура и главоболие. Най-често срещаната нежелана лекарствена реакция е влошаване на улцерозния колит, чиято честота е била по-висока при пациентите на 12-седмичен, в сравнение с тази при пациентите на 8-седмичен дозов режим.

### Реакции, свързани с инфузията

Като цяло, 8 (13,3%) от 60 лекувани пациенти са получили една или повече реакции, свързани с инфузията, като 4 от 22 (18,2%) са при 8-седмичния и 3 от 23 (13,0%) - при 12-седмичния режим на поддържаща терапия. Няма съобщени сериозни реакции, свързани с инфузията. Всички реакции, свързани с инфузията, са леки до умерени по интензивност.

### Имуногенност

Антитела към инфликсимаб са били установени при 4 (7,7%) пациенти през седмица 54.

### Инфекции

Инфекции са съобщени при 31 (51,7%) от 60 лекувани пациенти при изпитването за улцерозен колит при деца, а при 22 (36,7%) се е наложило перорално или парентерално антимикробно лечение. Процентът на пациентите с инфекции при изпитването за улцерозен колит при деца е сходен с този при педиатричното проучване при болест на Crohn, но по-висок в сравнение с проучванията при възрастни с улцерозен колит. Общата честота на инфекции при изпитването за улцерозен колит при деца е 13/22 (59%) при групата на поддържащо лечение на всеки 8 седмици и 14/23 (60,9%) при групата на поддържащо лечение на всеки 12 седмици. Инфекции на горните дихателни пътища (7/60 [12%]) и фарингит (5/60 [8%]) са най-често съобщаваните инфекции на дихателната система. Сериозни инфекции са съобщени при 12% (7/60) от всички лекувани пациенти.

В това проучване е имало повече пациенти в групата на възраст от 12 до 17 години, отколкото в групата на възраст от 6 до 11 години, (45/60 [75,0%]) спрямо 15/60 [25,0%]). Въпреки че броят на пациентите във всяка подгрупа е твърде малък, за да се направят някакви окончателни заключения относно влиянието на възрастта върху профила на безопасност, по-висок процент пациенти в групата на по-малката възраст са били със сериозни нежелани реакции и прекратяване поради нежелани лекарствени реакции, в сравнение с групата на пациентите на по-голямата възраст. Въпреки че процентът на пациентите с инфекции е бил също по-висок в по-младата възрастова група, процентът на сериозните инфекции е бил сходен в двете възрастови групи. Като цяло, процентите на нежеланите лекарствени реакции и реакциите, свързани с инфузиите, са били сходни между групите от 6 до 11 и от 12 до 17 години.

### **Постмаркетингов опит**

Постмаркетинговите спонтанни, сериозни нежелани реакции при приложението на инфликсимаб при педиатрична популация включват развитието на злокачествени заболявания, включително и на хепатолиенален Т-клетъчен лимфом, преходно отклонение на чернодробните ензими, лупус-подобен синдром, позитивиране за автоантитела (вж. точки 4.4 и 4.8).

### **Допълнителна информация за специални популации**

#### Старческа възраст

В клинични проучвания при ревматоиден артрит, честотата на сериозни инфекции при пациентите на и над 65 години (11,3%), лекувани с инфликсимаб плюс метотрексат, е била по-голяма от тази при пациентите под 65-годишна възраст (4,6%). При пациентите, лекувани само с метотрексат, честотата на сериозните инфекции е била 5,2% при пациентите на и над 65 години в сравнение с 2,7% при пациентите под 65 години (вж. точка 4.4).

### **Съобщаване на подозирани нежелани реакции**

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## **4.9 Предозиране**

Случаи на предозиране не са съобщавани. Прилагани са единични дози до 20 mg/kg без прояви на токсичност.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF $\alpha$ ), АТС код: L04AB02.

Zessly е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

### **Механизъм на действие**

Инфликсимаб е химерно човешко-мише моноклонално антитяло с висок афинитет както към разтворимия, така и към трансмембранный TNF $\alpha$ , но не и към лимфотоксин  $\alpha$  (TNF $\beta$ ).

## Фармакодинамични ефекти

Инфликсимаб инхибира функционалната активност на  $\text{TNF}_\alpha$  при изследване с голям брой *in vitro* методи за биологична активност. Инфликсимаб предотвратява развитието на болест при трансгенни мишки, които боледуват от полиартрит в резултат на конституционална експресия на човешки  $\text{TNF}_\alpha$ , а когато се прилага след отключване на болестта, води до възстановяване на ставните ерозии. *In vivo* инфликсимаб бързо образува стабилни комплекси с човешкия  $\text{TNF}_\alpha$ , като този процес протича успоредно със загубата на биологична активност на  $\text{TNF}_\alpha$ .

В ставната течност на пациенти с ревматоиден артрит се установява повишена концентрация на  $\text{TNF}_\alpha$  и тази концентрация корелира с активността на болестта. Приложението на инфликсимаб при болни с ревматоиден артрит води до намаляване на инфилтрацията на засегнатите стави от клетки на възпалението и ограничава експресията на медиатори на клетъчната адхезия, хемоатрактанти, както и разрушаването на ставния хрущял. След лечението с инфликсимаб при пациентите се установява понижаване на серумното ниво на интерлевкин 6 (IL-6) и С-реактивен протеин (CRP) и повишаване нивото на хемоглобина при пациенти с ревматоиден артрит, които са с понижено ниво на хемоглобин, в сравнение с изходните стойности. Не се установява значително понижаване на броя на периферните лимфоцити, нито на пролиферативния им отговор при *in vitro* митогенна стимулация в сравнение с клетките от нелекувани пациенти. При пациенти с псориазис лечението с инфликсимаб води до ограничаване на епидермалното възпаление и нормализиране на диференциацията на кератоцитите в псориаитичните плаки. Краткотрайното лечение с инфликсимаб на болни с псориаитичен артрит води до намаляване на броя на Т-клетките и на кръвоносните съдове в синовиата и псориаитичните плаки.

Хистологичното изследване на биопсии от дебело черво, взети преди лечението с инфликсимаб и 4 седмици след приложението му, показва значително понижаване на  $\text{TNF}_\alpha$ . Лечението на пациенти с болест на Crohn с инфликсимаб е свързано и със значително понижаване на стойностите на често повишения CRP. При лекувани с инфликсимаб пациенти общият брой на белите кръвни клетки в периферна кръв не се променя много, макар стойностите на лимфоцитите, моноцитите и неутрофилите да показват тенденция към нормализиране. При лекувани с инфликсимаб пациенти периферните кръвни мононуклеарни клетки са с непроменен пролиферативен отговор при стимулация в сравнение с нелекувани пациенти, след лечението с инфликсимаб не се наблюдава и значима промяна в продукцията на цитокини от стимулираните мононуклеарни клетки. Изследването на мононуклеарните клетки в ламина проприя от чревна лигавица, взета чрез биопсия, показва, че лечението с инфликсимаб води до намаляване на броя на клетките, експресиращи  $\text{TNF}_\alpha$  и интерферон- $\gamma$ . Допълнителни хистологични изследвания показват, че лечението с инфликсимаб води до намаляване на инфилтрацията на засегнатите от болестта участъци от червата с клетки на възпалението и намаляване на експресията на маркери на възпалението в същите участъци. Има данни за лигавично оздравяване, получени от ендоскопско изследване на чревна лигавица при пациенти, лекувани с инфликсимаб.

## Клинична ефикасност и безопасност

### Ревматоиден артрит при възрастни

Ефикасността на лечението с инфликсимаб е оценена в две многоцентрови, рандомизирани, двойно-слепи, пилотни клинични проучвания. И в двете проучвания е била позволена едновременно употреба на фолиева киселина, перорални кортикостероиди ( $\leq 10$  mg/дневно) и/или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) в постоянни дози.

Първичните крайни точки са били овладяване на признаците и симптомите, оценени според критериите на Американския Колеж по Ревматология (ACR20 за проучване 1 (описано по-долу), ACR-N за проучване 2 (описано по-долу)), профилактиране на структурно увреждане на ставата и функционално подобрение. Овладяването на признаците и симптомите е дефинирано

като подобрене с поне 20% (ACR20) както в броя на болезнените, така и на оточните стави, както и в поне 3 от следните 5 критерия: (1) обща оценка на лекаря, (2) обща оценка на пациента, (3) функционална оценка на ставата, (4) определяне на силата на болката по визуалната аналогова скала и (5) скорост на утаяване на еритроцитите или С-реактивен протеин. ACR-N използва същите критерии като ACR20, изчислени за най-слабо изразеното подобрене в броя на оточните стави и броя на болезнените стави, и медианата на оставащите 5 показателя по критериите на ACR. Структурното увреждане на ставите (ерозии и стесняване на ставната цепка) както на ставите на ръцете, така и на ставите на краката, се оценяваше по промяната в сравнение с изходната стойност на модифицирания скор по van der Heijde-Sharp (0-440). За определяне на промяната на физическото състояние в сравнение с изходното се използваше въпросникът за оценка на здравето (ВОЗ, 0-3 степен).

В плацебо-контролираното проучване 1 е оценяван отговорът на 30, 54 и 102 седмица при 428 пациенти с активен ревматоиден артрит, въпреки лечението с метотрексат. Приблизително 50% са били от III функционален клас. Пациентите са получавали или плацебо, или 3 mg/kg или 10 mg/kg инфликсимаб на 0, 2 и 6 седмица, след което – през 4 или 8 седмици. Всички пациенти са били на постоянна доза метотрексат (средно 15 mg/седмично) в продължение на 6 месеца преди включването в проучването и са оставали на същата постоянна доза по време на цялото проучване.

Резултатите на 54 седмица (въз основа на ACR20, модифицирания скор по van der Heijde-Sharp и ВОЗ) са показани на Таблица 3. По-висока степен на клиничен отговор (ACR50 и ACR70) се установява на 30 и 54 седмица във всички групи, лекувани с инфликсимаб, в сравнение с групите на лечение само с метотрексат.

Забавяне на прогресията на структурното увреждане на ставите (ерозии и стесняване на ставната цепка) се установява на 54 седмица във всички групи, лекувани с инфликсимаб (Таблица 3).

Ефектите, установени на 54 седмица, се задържат до 102 седмица. Поради броя на случаите на спиране на лечението, значимостта на разликата между двете групи пациенти – лекуваните с инфликсимаб и лекуваните само с метотрексат, не може да се определи.

**Таблица 3**  
**ACR20, Структурно увреждане на ставата и физическо състояние на 54 седмица,**  
**проучване 1**

|                                                                             |                              | Инфликсимаб <sup>b</sup> |                        |                         |                         |                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------|--------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------------------------------|
|                                                                             | Контролна група <sup>a</sup> | 3 mg/kg през 8 седмици   | 3 mg/kg през 4 седмици | 10 mg/kg през 8 седмици | 10 mg/kg през 4 седмици | Всички пациенти на инфликсимаб <sup>b</sup> |
| Пациенти с отговор ACR20/Оценявани пациенти (%)                             | 15/88 (17%)                  | 36/86 (42%)              | 41/86 (48%)            | 51/87 (59%)             | 48/81 (59%)             | 176/340 (52%)                               |
| Общ скор <sup>d</sup> (модифициран скор по van der Heijde-Sharp)            |                              |                          |                        |                         |                         |                                             |
| Промяна в сравнение с изходната стойност (средна $\pm$ SD <sup>e</sup> )    | 7,0 $\pm$ 10,3               | 1,3 $\pm$ 6,0            | 1,6 $\pm$ 8,5          | 0,2 $\pm$ 3,6           | -0,7 $\pm$ 3,8          | 0,6 $\pm$ 5,9                               |
| Медиана (интерквартилен диапазон)                                           | 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)                             |
| Пациенти без влошаване/оценявани пациенти (%) <sup>c</sup>                  | 13/64 (20%)                  | 34/71 (48%)              | 35/71 (49%)            | 37/77 (48%)             | 44/66 (67%)             | 150/285 (53%)                               |
| Промяна във ВОЗ според изходната стойност <sup>e</sup> (оценявани пациенти) | 87                           | 86                       | 85                     | 87                      | 81                      | 339                                         |
| Средно $\pm$ SD <sup>c</sup>                                                | 0,2 $\pm$ 0,3                | 0,4 $\pm$ 0,3            | 0,5 $\pm$ 0,4          | 0,5 $\pm$ 0,5           | 0,4 $\pm$ 0,4           | 0,4 $\pm$ 0,4                               |

<sup>a</sup> контролна група = всички пациенти с активен РА, въпреки лечението с метотрексат в постоянна доза в продължение на 6 месеца преди включването, като са останали на постоянна доза метотрексат по време на проучването. Допускало се е съвместното приложение в постоянни дози на перорални кортикостероиди ( $\leq$  10 mg/дневно) и/или НСПВС, и са давани добавки с фолиева киселина.

<sup>b</sup> всички пациенти на инфликсимаб са получавали и метотрексат с фолиева киселина, а някои – и кортикостероиди и/или НСПВС.

<sup>c</sup>  $p < 0,001$  за всяка група на лечение с инфликсимаб срещу контролната група.

<sup>d</sup> по-високите стойности означават по-тежко ставно увреждане.

<sup>e</sup> ВОЗ = Въпросник за оценка на здравето; по-високите стойности означават по-слабо изразено увреждане.

В проучване 2 е оценяван отговорът на 54 седмица при 1 004 пациенти, нелекувани до момента с метотрексат, с активен ревматоиден артрит с малка давност (давност на болестта  $\leq$  3 години, медиана 0,6 години, медиана на броя оточни и болезнени стави съответно 19 и 31). Всички пациенти са били подложени на лечение с метотрексат (доза, оптимизирана на 20 mg/седмично на 8 седмица) в комбинация с плацебо или инфликсимаб в доза 3 mg/kg или 6 mg/kg на 0, 2, и 6 седмица, след което веднъж на 8 седмици. Резултатите на 54 седмица са представени в Таблица 4.

На 54 седмица от лечението с двете дози инфликсимаб + метотрексат е отчетено статистически значимо по-голямо подобрене на признаците и симптомите в сравнение с монотерапията с метотрексат, като оценката е направена въз основа на процента пациенти, при които е постигнат ACR20, 50 и 70.

Над 90% от пациентите в проучване 2 са имали поне 2 подходящи за интерпретация рентгенографии. На 30 и 54 седмица в групата на лечение с инфликсимаб + метотрексат е установено по-изразено забавяне на скоростта на прогресия на структурното увреждане в сравнение с групата на монотерапия с метотрексат.

**Таблица 4**  
**ACR-N, Структурно увреждане на ставата и физическо състояние на 54 седмица, проучване 2**

|                                                                                                         | Плацебо + MTX   | Инфликсимаб + MTX |                 |                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------|-----------------|-----------------|
|                                                                                                         |                 | 3 mg/kg           | 6 mg/kg         | Комбинирано     |
| Брой рандомизирани пациенти                                                                             | 282             | 359               | 363             | 722             |
| Процент на подобрене според ACR                                                                         |                 |                   |                 |                 |
| Средно $\pm$ SD <sup>a</sup>                                                                            | 24,8 $\pm$ 59,7 | 37,3 $\pm$ 52,8   | 42,0 $\pm$ 47,3 | 39,6 $\pm$ 50,1 |
| Промяна в сравнение с изходната стойност на модифициран скор по van der Heijde-Sharp <sup>b</sup>       |                 |                   |                 |                 |
| Средно $\pm$ SD <sup>a</sup>                                                                            | 3,70 $\pm$ 9,61 | 0,42 $\pm$ 5,82   | 0,51 $\pm$ 5,55 | 0,46 $\pm$ 5,68 |
| Медиана                                                                                                 | 0,43            | 0,00              | 0,00            | 0,00            |
| Подобрене във ВОЗ в сравнение с изходната стойност – средно за периода от 30 до 54 седмица <sup>c</sup> |                 |                   |                 |                 |
| Средно $\pm$ 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>  $p < 0,001$  всяка група на лечение с инфликсимаб срещу контролната група.

<sup>b</sup> по-високите стойности означават по-тежко ставно увреждане.

<sup>c</sup> ВОЗ = Въпросник за оценка на здравето; по-високите стойности означават по-слабо изразено увреждане.

<sup>d</sup>  $p = 0,030$  и  $< 0,001$  съответно за групите на лечение с инфликсимаб в доза 3 mg/kg и 6 mg/kg срещу плацебо + MTX.

Данните, които подкрепят титрирането на дозата при лечението на ревматоиден артрит, са от проучване 1, проучване 2 и проучване 3. Проучване 3 е рандомизирано, многоцентрово, двойно-сляпо, паралелногрупово проучване за безопасност с 3 рамена. В едно от рамената (група 2,  $n = 329$ ), при пациентите с недостатъчен отговор е допускано титриране на дозата с по 1,5 mg/kg – от 3 до 9 mg/kg. При по-голямата част (67%) от тези пациенти не се е налагало титриране на дозата. От пациентите, при които е било необходимо титриране на дозата, при 80% е постигнат клиничен отговор, а при по-голямата част (64%) от тях е била необходима само еднократна корекция на дозата с 1,5 mg/kg.

#### Болест на Crohn при възрастни

##### Индукционно лечение при средно тежка до тежка болест на Crohn в активен стадий

Ефикасността на еднократно приложение на инфликсимаб е била оценена при 108 пациенти с активна болест на Crohn (индекс за активност на болестта на Crohn (CDAI)  $\geq 220 \leq 400$ ) в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване доза-отговор. 27 от 108-те пациенти са били лекувани с инфликсимаб в препоръчаната доза от 5 mg/kg. Всички пациенти са били с недостатъчно повлияване от предшестваща стандартна терапия. Протоколът е позволявал едновременно прилагане на стандартни терапии в постоянни дози и 92% от пациентите са продължили да получават тези терапии.

Първичната крайна точка на проучването е била определянето на процента пациенти, при които е постигнат клиничен отговор, дефиниран като понижаване на CDAI с  $\geq 70$  точки на 4 седмица в сравнение с изходната стойност, без да се налага повишаване на дозата на прилаганите лекарствени продукти или операция за болестта на Crohn. Пациентите, отговорили на 4 седмица, са били проследявани до 12 седмица. Вторичните крайни точки на проучването включват определяне на процента пациенти, които са в клинична ремисия на 4 седмица ( $\text{CDAI} < 150$ ) и определяне на клиничния отговор за по-дълъг период.

На 4 седмица, след еднократно приложение, при 22/27 (81%) от пациентите, лекувани с инфликсимаб в доза 5 mg/kg, е постигнат клиничен отговор срещу 4/25 (16%) от пациентите, получили плацебо ( $p < 0,001$ ). Също на 4 седмица при 13/27 (48%) от лекуваните с инфликсимаб пациенти е постигната клинична ремисия ( $\text{CDAI} < 150$ ) срещу 1/25 (4%) от плацебо-групата. Повлияването е започвало на 2 седмица след приложението, като е достигало максимум на 4 седмица. При последната визита на 12 седмица 13/27 (48%) от лекуваните с инфликсимаб пациенти все още са показвали признаци на повлияване.

#### Поддържащо лечение при средно тежка до тежка болест на Crohn при възрастни в активен стадий

Ефикасността на лечението с многократни инфузии инфликсимаб е била обект на 1-годишно клинично проучване (проучване 4). Общо 573 пациенти с умерена до тежка активна форма на болестта на Crohn ( $\text{CDAI} \geq 220 \leq 400$ ) са били лекувани първоначално с еднократна инфузия в доза 5 mg/kg на седмица 0,178 от общо 580 включени в проучването пациенти (30,7%) са били с тежка форма на болестта ( $\text{CDAI} > 300$  и съпътстващо лечение с кортикостероиди и/или имunosупресори), което съответства на популацията, дефинирана в показанията (вж. точка 4.1). На 2 седмица при всички пациенти е била направена оценка на клиничното повлияване и са били рандомизирани в една от 3-те групи на поддържащо лечение: с приложение на плацебо, с приложение на инфликсимаб 5 mg/kg и с приложение на инфликсимаб 10 mg/kg. И 3-те групи са получавали многократни инфузии на 2 и 6 седмица, след което – на всеки 8 седмици.

От рандомизираните 573 пациенти, при 335 (58%) клиничен отговор е бил постигнат на седмица 2. Тези пациенти са определени като отговорили на седмица 2 и са включени в първичния анализ (вж. Таблица 5). От пациентите, определени като неповлияли се на седмица 2, при 32% (26/81) от групата, получавала плацебо, и 42% (68/163) от групата на лечение с инфликсимаб, е постигнат клиничен отговор на седмица 6. След това в групите не е имало разлика по отношение на късния отговор.

Съвместните първични крайни точки са били определяне на процента пациенти, постигнали клинична ремисия ( $\text{CDAI} < 150$ ) на седмица 30 и времето до загуба на отговор до седмица 54. Понижаване на дозата на кортикостероидите е било допускано след седмица 6.

Таблица 5

Ефект върху отговора и процента на постигане на ремисия при пациенти със средно тежка до тежка болест на Crohn в активен стадий, данни от проучване 4 (отговорили на седмица 2)

|                                                                            | Проучване 4 (отговорили на седмица 2)      |                                                                             |                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                            | % пациенти                                 |                                                                             |                                                                              |
|                                                                            | Поддържащо лечение<br>Плацебо<br>(n = 110) | Поддържащо лечение<br>с инфликсимаб<br>5 mg/kg<br>(n = 113)<br>(p-стойност) | Поддържащо лечение<br>с инфликсимаб<br>10 mg/kg<br>(n = 112)<br>(p-стойност) |
| Медиана на периода до загуба на отговор до седмица 54<br><b>Седмица 30</b> | 19 седмици                                 | 38 седмици<br>(0,002)                                                       | > 54 седмици<br>(< 0,001)                                                    |
| Клиничен отговор <sup>a</sup>                                              | 27,3                                       | 51,3<br>(< 0,001)                                                           | 59,1<br>(< 0,001)                                                            |
| Клинична ремисия                                                           | 20,9                                       | 38,9<br>(0,003)                                                             | 45,5<br>(< 0,001)                                                            |
| Ремисия без прием на кортикостероиди<br><b>Седмица 54</b>                  | 10,7 (6/56)                                | 31,0 (18/58) (0,008)                                                        | 36,8 (21/57) (0,001)                                                         |
| Клиничен отговор <sup>a</sup>                                              | 15,5                                       | 38,1<br>(< 0,001)                                                           | 47,7<br>(< 0,001)                                                            |
| Клинична ремисия                                                           | 13,6                                       | 28,3 (0,007)                                                                | 38,4<br>(< 0,001)                                                            |
| Трайна ремисия без прием на кортикостероиди <sup>b</sup>                   | 5,7 (3/53)                                 | 17,9 (10/56) (0,075)                                                        | 28,6 (16/56) (0,002)                                                         |

<sup>a</sup> Понижение на CDAI  $\geq 25\%$  и  $\geq 70$  точки.

<sup>b</sup> CDAI < 150 на седмица 30 и 54, без пациентът да е получавал кортикостероиди през 3-те месеца преди седмица 54 (за пациенти, които изходно са получавали кортикостероиди).

Започвайки от седмица 14, при пациентите, отговорили на лечението, но при които впоследствие клиничният отговор се е загубил, е допуснато преминаване на доза инфликсимаб с 5 mg/kg по-висока от дозата, на която по начало са рандомизирани. Осемдесет и девет процента (50/56) от пациентите, при които клиничният отговор е бил загубен при поддържащо лечение с инфликсимаб в доза 5 mg/kg, след седмица 14 са отговорили на лечението с инфликсимаб в доза 10 mg/kg.

На седмици 30 и 54 в групата пациенти на поддържащо лечение с инфликсимаб е установено подобрене по отношение на показателите за качество на живот, на свързаните със заболяването хоспитализации и на прилагането на кортикостероиди в сравнение с групата пациенти, получавали плацебо.

Инфликсимаб със или без AZA е оценен в рандомизирано, двойно-сляпо проучване с референтен продукт при 508 възрастни пациенти със средно тежка до тежка болест на Crohn (CDAI  $\geq 220 \leq 450$ ), които не са получавали преди това биологични продукти или имunosупресори и са имали медиана на продължителност на заболяването 2,3 години. На изходно ниво 27,4% от пациентите са получавали системни кортикостероиди, 14,2% от пациентите са получавали будезонид и 54,3% от пациентите са получавали 5-ASA съединения. Пациентите са рандомизирани да получават AZA монотерапия, инфликсимаб монотерапия или комбинирана терапия на инфликсимаб плюс AZA. Инфликсимаб е прилаган в доза от 5 mg/kg на седмици 0, 2, 6 и след това на всеки 8 седмици. AZA е даван в доза от 2,5 mg/kg дневно.

Първичната крайна точка на проучването е била клинична ремисия без кортикостероид на седмица 26, дефинирана като пациенти в клинична ремисия (CDAI от < 150), които поне

за 3 седмици не са приемали перорални системни кортикостероиди (преднизон или еквивалент) или будезонид в доза > 6 mg/дневно. За резултати вижте Таблица 6. Процентът на пациентите с оздравяване на лигавицата на седмица 26 е бил сигнификантно по-висок в групите на инфликсимаб плюс AZA (43,9%,  $p < 0,001$ ) и инфликсимаб като монотерапия (30,1%,  $p = 0,023$ ) в сравнение с групата на AZA като монотерапия (16,5%).

**Таблица 6**  
**Процент пациенти с болест на Crohn, достигнали до клинична ремисия без кортикостероид на седмица 26**

|                               | AZA като монотерапия | Инфликсимаб като монотерапия       | Комбинирана терапия<br>Инфликсимаб + AZA |
|-------------------------------|----------------------|------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Седмица 26</b>             |                      |                                    |                                          |
| Всички рандомизирани пациенти | 30,0% (51/170)       | 44,4% (75/169)<br>( $p = 0,006$ )* | 56,8% (96/169)<br>( $p < 0,001$ )*       |

\* Р-стойностите представят всяка група на лечение с инфликсимаб срещу AZA като монотерапия.

Сходни тенденции за постигане на клинична ремисия без кортикостероид са наблюдавани на седмица 50. В допълнение, с инфликсимаб се наблюдава подобро качество на живот измерено чрез IBDQ.

#### Индукционно лечение при фистулизираща, активна болест на Crohn

Ефикасността е била оценена в рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при 94 пациенти с фистулизираща болест на Crohn с давност на фистулите поне 3 месеца. Трийсет и един от пациентите са били лекувани с инфликсимаб в доза 5 mg/kg. Приблизително 93% от пациентите преди това са били лекувани с антибиотици или имуносупресори.

Допускана е едновременно употреба със стандартни терапии в постоянна доза, и 83% от пациентите са продължили да получават тези терапии. На пациентите са правени 3 инфузии на плацебо или инфликсимаб на 0,2 и 6 седмица. Периодът на проследяване на пациентите е бил до 26 седмици. Първичната крайна точка на проучването е била определяне процента пациенти, при които е постигнат клиничен отговор, дефиниран като намаление в сравнение с изходната стойност с  $\geq 50\%$  на броя на фистулите със секречия при лек натиск, установено при поне две последователни визити (през 4 седмици), без да се налага повишаване на дозата на прилаганите лекарствени продукти или операция за болестта на Crohn.

Клиничен отговор е бил постигнат при 68% (21/31) от пациентите, лекувани с инфликсимаб в доза 5 mg/kg, срещу 26% (8/31) от пациентите, получили плацебо ( $p = 0,002$ ). Медианата на периода до поява на отговор в групата пациенти, лекувани с инфликсимаб, е била 2 седмици.

Медианата на продължителността на отговора е 12 седмици. Освен това, затваряне на всички фистули е било постигнато при 55% от пациентите, лекувани с инфликсимаб, докато в плацебо групата – при 13% от пациентите ( $p = 0,001$ ).

#### Поддържащо лечение при фистулизираща, активна болест на Crohn

Ефикасността на многократни инфузии инфликсимаб при пациенти с фистулизираща болест на Crohn е била оценена в едногодишно клинично проучване (клинично проучване 5). Общо 306 са били лекувани с трикратно приложение на инфликсимаб в доза 5 mg/kg на 0, 2 и 6 седмица. В началото на проучването 87% от пациентите са имали перианални фистули, 14% - фистули на коремната стена, 9% - ректовагинални фистули. Медианата на CDAI

е бил 180. На 14 седмица 282 пациенти са били оценени за клиничен отговор и рандомизирани да получават или плацебо, или инфликсимаб в доза 5 mg/kg през 8 седмици до 46 седмица.

Отговорилите на седмица 14 (195/282) са били анализирани за първичната крайна точка - времето от рандомизирането до загубата на отговор (вж. Таблица 7). Понижаване на дозата на кортикостероидите е било допускано след седмица 6.

**Таблица 7**  
**Ефект върху отговора при пациенти с фистулизираща болест на Crohn, данни от проучване 5 (отговорили на седмица 14)**

|                                                          | Проучване 5 (отговорили на седмица 14) |                                                  |            |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------|------------|
|                                                          | Поддържащо лечение<br>Плацебо          | Поддържащо лечение<br>с инфликсимаб<br>(5 mg/kg) | p-стойност |
|                                                          | (n = 99)                               | (n = 96)                                         |            |
| Медиана на периода до загуба на отговор до седмица 54    | 14 седмици                             | > 40 седмици                                     | < 0,001    |
| <b>Седмица 54</b>                                        |                                        |                                                  |            |
| Отговор по отношение на фистулите (%) <sup>a</sup>       | 23,5                                   | 46,2                                             | 0,001      |
| Пълен отговор по отношение на фистулите (%) <sup>b</sup> | 19,4                                   | 36,3                                             | 0,009      |

<sup>a</sup> Намаление с  $\geq 50\%$  в сравнение с изходния брой на броя на секретирани фистули за период  $\geq 4$  седмици.

<sup>b</sup> Пълна липса на секретирани фистули.

Започвайки от седмица 22, при пациентите, отговорили на лечението, но при които впоследствие клиничният отговор е бил загубен, е допускано преминаване на активно повторно лечение на всеки 8 седмици с инфликсимаб в доза, по-висока с 5 mg/kg от дозата, на която по начало са били рандомизирани. От пациентите в групата на лечение с инфликсимаб 5 mg/kg, които са преминали на новата схема поради загуба на отговор по отношение на фистулите след седмица 22, 57% (12/21) са отговорили на повторното лечение с инфликсимаб в доза 10 mg/kg на всеки 8 седмици.

Между групата на лечение с инфликсимаб и плацебо групата няма значителна разлика в процента пациенти, при които затварянето на фистулите се задържа на 54 седмица, както и по отношение на прокталгия, абсцеси и инфекции на пикочните пътища и броя на новопоявили се в хода на лечението фистули.

Поддържащото лечение с инфликсимаб на всеки 8 седмици значително е намалило свързаните с болестта хоспитализации и операции в сравнение с приложението на плацебо. Освен това са били установени и намаляване на нуждата от кортикостероиди и подобряване на качеството на живот.

#### Улцерозен колит при възрастни

Безопасността и ефикасността на лечението с инфликсимаб бяха оценени в две (проучвания 6 и 7) рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични проучвания при възрастни пациенти с умерен до тежък активен улцерозен колит (Мауо скор 6 до 12; Ендоскопски скор  $\geq 2$ ) с недостатъчен отговор на конвенционална терапия [перорални кортикостероиди, аminosалицилати и/или имуномодулатори (6-MP, AZA)]. Допускаше се съвместното приложение на перорални аminosалицилати, кортикостероиди и имуномодулатори в стабилни дози. И в двете проучвания пациентите бяха рандомизирани в три групи – първата с приложение на плацебо, втората и третата съответно с приложение на 5 mg/kg инфликсимаб и 10 mg/kg инфликсимаб на 0, 2, 6, 14 и 22 седмица, а в проучване 6 – и на 30, 38 и 46 седмица. Спиране на кортикостероидното лечение се допускаше след 8 седмица.

**Таблица 8**  
**Ефект върху клиничния отговор при възрастни пациенти с умерен до тежък активен**  
**улцерозен колит, клиничната ремисия и лигавичното оздравяване на 8 и 30 седмица.**  
**Общи данни от проучвания 6 и 7**

|                                                                       | Инфликсимаб |         |          | Общо  |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------|---------|----------|-------|
|                                                                       | Плацебо     | 5 mg/kg | 10 mg/kg |       |
| Рандомизирани пациенти                                                | 244         | 242     | 242      | 484   |
| <b>Процент пациенти с клиничен отговор и траен клиничен отговор</b>   |             |         |          |       |
| Клиничен отговор на 8 седмица <sup>a</sup>                            | 33,2%       | 66,9%   | 65,3%    | 66,1% |
| Клиничен отговор на 30 седмица <sup>a</sup>                           | 27,9%       | 49,6%   | 55,4%    | 52,5% |
| Траен отговор (клиничен отговор и на 8, и на 30 седмица) <sup>a</sup> | 19,3%       | 45,0%   | 49,6%    | 47,3% |
| <b>Процент пациенти в клинична ремисия и трайна ремисия</b>           |             |         |          |       |
| Клинична ремисия на 8 седмица <sup>a</sup>                            | 10,2%       | 36,4%   | 29,8%    | 33,1% |
| Клинична ремисия на 30 седмица <sup>a</sup>                           | 13,1%       | 29,8%   | 36,4%    | 33,1% |
| Трайна ремисия (ремисия и на 8, и на 30 седмица) <sup>a</sup>         | 5,3%        | 19,0%   | 24,4%    | 21,7% |
| <b>Процент пациенти с лигавично оздравяване</b>                       |             |         |          |       |
| Лигавично оздравяване на 8 седмица <sup>a</sup>                       | 32,4%       | 61,2%   | 60,3%    | 60,7% |
| Лигавично оздравяване на 30 седмица <sup>a</sup>                      | 27,5%       | 48,3%   | 52,9%    | 50,6% |

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  за всяка група пациенти на лечение с инфликсимаб срещу плацебо.

В проучване 6 е оценявана ефикасността на лечението с инфликсимаб до 54 седмица. На 54 седмица 44,9% от пациентите в групите на лечение с инфликсимаб са отговаряли на критериите за клиничен отговор, докато в плацебо-групата – 19,8% ( $p < 0,001$ ). На 54 седмица в групите на лечение с инфликсимаб при по-голям процент от пациентите са били постигнати клинична ремисия и лигавично оздравяване в сравнение с групата на плацебо (съответно 34,6% срещу 16,5%,  $p < 0,001$  и 46,1% срещу 18,2%,  $p < 0,001$ ). На 54 седмица процентът на пациентите с траен отговор и трайна ремисия е бил по-висок в групата на лечение с инфликсимаб, отколкото в плацебо-групата (съответно 37,9% срещу 14,0%,  $p < 0,001$ ; и 20,2% срещу 6,6%,  $p < 0,001$ ).

Спиране на кортикостероидите на 30 и 54 седмица и задържане на клиничната ремисия е било възможно при по-голям процент от пациентите в групите на лечение с инфликсимаб, отколкото в плацебо-групата (22,3% срещу 7,2%,  $p < 0,001$  за 30 седмица, сборни данни от проучване 6 и проучване 7; 21,0% срещу 8,9%,  $p = 0,022$  за 54 седмица по данни от проучване 6).

Анализът на сборните данни от проучване 6 и проучване 7 и техните продължения, покриващ времето от началото на проучването до седмица 54, показва намаление на свързаните с улцерозния колит хоспитализации и хирургични интервенции при пациентите, лекувани с инфликсимаб. Свързаните с улцерозния колит хоспитализации са значително по-малко в групите на лечение с инфликсимаб в доза 5 и 10 mg/kg в сравнение с групата пациенти на плацебо (среден брой хоспитализации на 100 пациентогодини: 21 и 19 срещу 40 в групата на плацебо; съответно  $p = 0,019$  и  $p = 0,007$ ). Броят на свързаните с улцерозния колит хирургични интервенции също е значително по-малък в групите на лечение с инфликсимаб в доза 5 и 10 mg/kg в сравнение с групата на плацебо (среден брой хирургични интервенции на 100 пациентогодини: 22 и 19 срещу 34; съответно  $p = 0,145$  и  $p = 0,022$ ).

Процентът на пациентите, при които е правена колектомия в който и да е момент през първите 54 седмици след първата инфузия на проучвания продукт, е събран и обработен въз основа на проучване 6 и проучване 7 и техните продължения. Колектомия е направена при по-малко пациенти от групата на лечение с инфликсимаб в доза 5 mg/kg (28/242 или 11,6% [N.S.]) и от групата на лечение с инфликсимаб в доза 10 mg/kg (18/242 или 7,4% [ $p = 0,011$ ]), отколкото при пациентите от групата на плацебо (36/244; 14,8%).

Намаляването на честотата на колектомиите е проучено и въз основа на данните от друго рандомизирано двойно-сляпо проучване при хоспитализирани пациенти ( $n = 45$ ) с умерено тежък до тежък активен улцерозен колит, които не се повлияват от интравенозни кортикостероиди и които следователно са с повишен риск за колектомия. В рамките на 3 месеца броят на колектомиите е бил значително по-малък при пациентите, получили единична доза инфликсимаб 5 mg/kg, в сравнение с пациентите, получили плацебо (съответно 29,2% срещу 66,7%,  $p = 0,017$ ).

Проучване 6 и проучване 7 показват, че инфликсимаб подобрява качеството на живот, което се потвърждава както от статистически значимото подобрене в специфичния за заболяването въпросник IBDQ, така и от подобrenието в генеричния кратък формуляр за проучване с 36 точки SF-36.

#### Анкилозираш спондилит при възрастни

В две многоцентрови, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания 8 и 9 са оценени ефикасността и безопасността на инфликсимаб при пациенти с активен анкилозираш спондилит (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI] скор  $\geq 4$  и гръбначна болка  $\geq 4$  по скала от 1 до 10).

В първото проучване (проучване 8), което е с 3-месечна двойно-сляпа фаза, 70 пациенти са получавали или по 5 mg/kg инфликсимаб, или плацебо на седмица 0, 2 и 6 (по 35 пациенти във всяка група). На седмица 12 пациенти от групата, получаваща плацебо, са преминали на лечение с инфликсимаб 5 mg/kg на всеки 6 седмици до седмица 54. След първата година на проучването, при 53 пациенти то е продължило като открито проследяващо проучване до седмица 102.

Във второто клинично проучване (проучване 9), 279 пациенти са били рандомизирани да получават или плацебо (Група 1,  $n = 78$ ), или 5 mg/kg инфликсимаб (Група 2,  $n = 201$ ) на седмица 0, 2 и 6, след което на всеки 6 седмици до седмица 24. След това всички пациенти са преминали на инфликсимаб на всеки 6 седмици до седмица 96. Пациентите от Група 1 са получавали по 5 mg/kg инфликсимаб. В група 2, започвайки с инфузията на седмица 36, пациентите с BASDAI  $\geq 3$  при 2 последователни визити, са получавали по 7,5 mg/kg инфликсимаб на всеки 6 седмици до седмица 96.

Във второто клинично проучване (проучване 9) подобрене по отношение на признаците и симптомите се отбелязва още на седмица 2. На седмица 24, броят на пациентите, отговорили по ASAS 20 критериите, е 15/78 (19%) в плацебо-групата и 123/201 (61%) в групата на лечение с 5 mg/kg инфликсимаб ( $p < 0,001$ ). При 95 пациенти от Група 2 лечението е продължило с 5 mg/kg на всеки 6 седмици. На седмица 102, 80 пациенти са били все още на лечение с инфликсимаб и от тях 71 (89%) са покрили ASAS 20 критериите за отговор на лечението.

В първото проучване (проучване 8) подобрене по отношение на признаците и симптомите също се отбелязва още на седмица 2. На седмица 12 броят на покриващите BASDAI 50 скор е 3/35 (9%) в плацебо-групата и 20/35 (57%) в групата на лечение с 5 mg/kg инфликсимаб ( $p < 0,01$ ). При 53-ма пациенти лечението е продължило с 5 mg/kg на всеки 6 седмици. На седмица 102, 49 пациенти все още са били на лечение с инфликсимаб и от тях 30 (61%) са покрили BASDAI 50 критериите за отговор.

И в двете проучвания физическите възможности и качеството на живот, определени чрез BASFI скор (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) и чрез касаещите физическото състояние въпроси на краткия въпросник за качество на живот SF-36, също показват значимо подобрение.

### Псориатичен артрит при възрастни

Ефикасността и безопасността на лечението с инфликсимаб бяха оценени в две многоцентрови, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с активен псориатичен артрит (проучвания 10 и 11).

В първото клинично проучване (проучване 10) ефикасността и безопасността на лечението с инфликсимаб са били оценени при 104 пациенти с полиартикуларна форма на активен псориатичен артрит. По време на 16-седмичната двойно-сляпа фаза, пациентите (по 52 във всяка група) са получавали или инфликсимаб 5 mg/kg, или плацебо, на 0, 2, 6, и 14 седмица. От 16 седмица пациентите от плацебо-групата са преминали на лечение с инфликсимаб, като вече всички пациенти са получавали по 5 mg/kg инфликсимаб веднъж на всеки 8 седмици до седмица 46. След изтичане на първата година от проучването, 78 пациенти са останали на лечение до 98 седмица като открито проучване.

Във второто клинично проучване (проучване 11) ефикасността и безопасността на лечението с инфликсимаб са били оценени при 200 пациенти с активен псориатичен артрит ( $\geq 5$  оточни стави и  $\geq 5$  болезнени стави). При 46% от пациентите е продължавало и лечение с метотрексат в стабилна доза ( $\leq 25$  mg/седмично). По време на 24-седмичната двойносляпа фаза, пациентите (по 100 във всяка група) са получавали или инфликсимаб 5 mg/kg, или плацебо, на 0, 2, 6, 14 и 22 седмица. От 16 седмица 47 пациенти от плацебо-групата с  $< 10\%$  подобрение в сравнение с началото на проучването по отношение както на отока, така и на болката в ставите, са започнали индукционно лечение с инфликсимаб (ранно превключване). От 24 седмица всички пациенти от плацебо-групата преминават на индукционно лечение с инфликсимаб, което е продължило до 46 седмица при всички пациенти.

Основните резултати по отношение на ефикасността от проучване 10 и проучване 11 при пациенти с активен псориатичен артрит са представени в Таблица 9 по-долу:

**Таблица 9**  
**Ефект на лечението върху ACR и PASI при пациенти с активен псориатичен артрит,**  
**данни от проучване 10 и проучване 11**

|                                                | Проучване 10            |                             |                             | Проучване 11*           |                             |                             |
|------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                                                | Плацебо<br>(16 седмица) | Инфликсимаб<br>(16 седмица) | Инфликсимаб<br>(98 седмица) | Плацебо<br>(24 седмица) | Инфликсимаб<br>(24 седмица) | Инфликсимаб<br>(54 седмица) |
| Рандомизирани пациенти                         | 52                      | 52                          | N/A <sup>a</sup>            | 100                     | 100                         | 100                         |
| Отговор по ACR<br>(% от пациентите)            |                         |                             |                             |                         |                             |                             |
| N                                              | 52                      | 52                          | 78                          | 100                     | 100                         | 100                         |
| Отговор ACR 20*                                | 5 (10%)                 | 34 (65%)                    | 48 (62%)                    | 16 (16%)                | 54 (54%)                    | 53 (53%)                    |
| Отговор ACR 50*                                | 0 (0%)                  | 24 (46%)                    | 35 (45%)                    | 4 (4%)                  | 41 (41%)                    | 33 (33%)                    |
| Отговор ACR 70*                                | 0 (0%)                  | 15 (29%)                    | 27 (35%)                    | 2 (2%)                  | 27 (27%)                    | 20 (20%)                    |
| Отговор по PASI (% от пациентите) <sup>b</sup> |                         |                             |                             |                         |                             |                             |
| N                                              |                         |                             |                             | 87                      | 83                          | 82                          |
| Отговор PASI 75**                              |                         |                             |                             | 1 (1%)                  | 50 (60%)                    | 40 (48,8%)                  |

\* Извършен ITT-анализ, като пациентите, за които няма данни, са смятани за неотговорили на лечението.

<sup>a</sup> Данните от 98-а седмица в проучване 10 включват както пациенти, преминали от плацебо на инфликсимаб, така и пациенти, лекувани с инфликсимаб и продължили в открито проучване.

<sup>b</sup> Пациенти с PASI  $\geq 2,5$  в началото на лечението в проучване 10 и пациенти със засягане от псориазис на  $\geq 3\%$  от телесната площ в началото на лечението в проучване 11.

\*\* Отговор PASI 75 не е включен в проучване 10 поради малкия брой;  $p < 0,001$  за инфликсимаб срещу плацебо на 24-а седмица за проучване 11.

В проучване 10 и проучване 11 при пациенти с активен псориатичен артрит клиничен отговор е наблюдаван още на 2-а седмица, като се задържа съответно до 98 седмица и 54 седмица. Лечението е ефикасно както със съвместно приложение на метотрексат, така и като монотерапия. При лекуваните с инфликсимаб пациенти е отчетено понижаване на стойностите на параметрите, типични за периферна активност на псориатичен артрит (като брой на оточните стави, брой на болезнените стави, дактилит и ентезопатия).

В проучване 11 са оценявани рентгенологичните промени. Направени са рентгенографии на дланите и ходилата изходно, на седмица 24 и на седмица 54. На седмица 24 лечението с инфликсимаб показва забавяне на скоростта на прогресия на периферното ставно увреждане в сравнение с приложението на плацебо (първична крайна точка), измерено чрез промяната в сравнение с изходната стойност на общия модифициран скор на van der Heijde-Sharp (vdH-S скор; средният скор  $\pm$  SD беше  $0,82 \pm 2,62$  за плацебо-групата и  $-0,70 \pm 2,53$  за групата на лечение с инфликсимаб;  $p < 0,001$ ). В групата на лечение с инфликсимаб средната промяна на общия модифициран vdH-S скор остава под 0 и на седмица 54.

При лекуваните с инфликсимаб пациенти е наблюдавано и значително функционално подобрене, отчетено въз основа на ВОЗ. Въз основа на въпросите за физическа активност и психично състояние в SF-36 беше отчетено и значително подобрене на качеството на живот в проучване 11.

## Псориазис при възрастни

Ефикасността на лечението с инфликсимаб беше оценена в две многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи проучвания: 12 и 13. В двете проучвания бяха включени пациенти с хроничен псориазис с псориаатични плаки ( $\geq 10\%$  засягане на телесната повърхност и PASI скор  $\geq 12$ ). Основната цел и в двете проучвания беше да се оцени процентът пациенти, при които на 10 седмица е постигнато подобрене  $\geq 75\%$  на PASI в сравнение с изходната стойност.

В проучване 12 е оценена ефикасността на инфликсимаб като индукционно лечение при 249 пациенти с псориаатични плаки, лекувани преди това с PUVA или системни лекарствени препарати. В различните групи са прилагани инфликсимаб в доза 3 mg/kg, инфликсимаб в доза 5 mg/kg или плацебо като инфузия на 0, 2 и 6 седмица. Пациентите с  $\geq 3$  точки според оценката на лекаря са смятани за показани за допълнителна инфузия на 26 седмица.

В проучване 12 при пациенти с псориаатични плаки процентът пациенти, при които на 10 седмица е постигнат PASI 75, е 71,7% в групата на лечение с 3 mg/kg инфликсимаб, и 87,9% в групата на лечение с 5 mg/kg инфликсимаб, докато в плацебо-групата – 5,9% ( $p < 0,001$ ). На 26 седмица, 20 седмици след последната индукционна доза, отговор PASI 75 е постигнат при 30% от пациентите в групата на лечение с 5 mg/kg инфликсимаб, и при 13,8% от пациентите в групата на лечение с 3 mg/kg инфликсимаб. Между 6 и 26 седмица симптомите на псориазиса постепенно рецидивираха, като медианата на период до рецидив на болестта е  $> 20$  седмици. Не е наблюдаван rebound-феномен.

В проучване 13 е оценена ефикасността на индукционната и поддържащата терапия с инфликсимаб при 378 пациенти с псориаатични плаки. Пациентите получаваха или инфликсимаб в доза 5 mg/kg, или плацебо като инфузии на 0, 2 и 6 седмица, последвани от поддържащо лечение – инфузии през 8 седмици до 22 седмица в групата на плацебо, и до 46 седмица в групата на инфликсимаб. На 24 седмица пациентите от плацебо-групата преминаха на индукционно лечение с инфликсимаб (5 mg/kg), последвано от поддържаща терапия (5 mg/kg). Псориазисът на ноктите е оценен чрез Индекса на тежест при псориазис на ноктите (NAPSI). Преди лечението с инфликсимаб, 71,4% от пациентите са били лекувани с PUVA, метотрексат, циклоспорин или ацитретин, въпреки че не всички са били с резистентна на терапия форма. Основните резултати са представени в Таблица 10. В групата на лекуваните с инфликсимаб пациенти още на първата визита (втора седмица) е наблюдаван отговор PASI 50, а на втората визита (шеста седмица) – отговор PASI 75. Ефикасността в групата пациенти, лекувани преди това със системни лекарства, е сходна с общата ефикасност в проучването.

**Таблица 10**  
**Отговор по PASI, отговор по PGA и процента пациенти с изчистване на всички нокти на 10, 24 и 50 седмица в проучване 13**

|                                                                                                                  | Плацебо →<br>Инфликсимаб 5 mg/kg<br>(на 24 седмица) | Инфликсимаб 5 mg/kg       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------|
| <b>10 седмица</b>                                                                                                |                                                     |                           |
| N                                                                                                                | 77                                                  | 301                       |
| $\geq 90\%$ подобрене                                                                                            | 1 (1,3%)                                            | 172 (57,1%) <sup>a</sup>  |
| $\geq 75\%$ подобрене                                                                                            | 2 (2,6%)                                            | 242 (80,4%) <sup>a</sup>  |
| $\geq 50\%$ подобрене                                                                                            | 6 (7,8%)                                            | 274 (91,0%)               |
| Оценка на лекаря – изчистване на ноктите (0) или минимално засягане на ноктите (1)                               | 3 (3,9%)                                            | 242 (82,9%) <sup>ab</sup> |
| Оценка на лекаря – изчистване на ноктите (0), минимално засягане на ноктите (1) или леко засягане на ноктите (2) | 14 (18,2%)                                          | 275 (94,2%) <sup>ab</sup> |

**24 седмица**

| N               | 77       | 276                      |
|-----------------|----------|--------------------------|
| ≥ 90% подобрене | 1 (1,3%) | 161 (58,3%) <sup>a</sup> |
| ≥ 75% подобрене | 3 (3,9%) | 227 (82,2%) <sup>a</sup> |
| ≥ 50% подобрене | 5 (6,5%) | 248 (89,9%)              |

Оценка на лекаря – изчистване на ноктите (0) или минимално засягане на ноктите(1)

|          |                          |
|----------|--------------------------|
| 2 (2,6%) | 203 (73,6%) <sup>a</sup> |
|----------|--------------------------|

Оценка на лекаря – изчистване на ноктите (0), минимално засягане на ноктите (1) или леко засягане на ноктите (2)

|            |                          |
|------------|--------------------------|
| 15 (19,5%) | 246 (89,1%) <sup>a</sup> |
|------------|--------------------------|

**50 седмица**

| N               | 68         | 281         |
|-----------------|------------|-------------|
| ≥ 90% подобрене | 34 (50,0%) | 127 (45,2%) |
| ≥ 75% подобрене | 52 (76,5%) | 170 (60,5%) |
| ≥ 50% подобрене | 61 (89,7%) | 193 (68,7%) |

Оценка на лекаря – изчистване на ноктите (0) или минимално засягане на ноктите (1)

|            |             |
|------------|-------------|
| 46 (67,6%) | 149 (53,0%) |
|------------|-------------|

Оценка на лекаря – изчистване на ноктите (0), минимално засягане на ноктите (1) или леко засягане на ноктите (2)

|            |             |
|------------|-------------|
| 59 (86,8%) | 189 (67,3%) |
|------------|-------------|

**Изчистване на всички нокти<sup>c</sup>**

|            |               |                             |
|------------|---------------|-----------------------------|
| 10 седмица | 1/65 (1,5%)   | 16/235 (6,8%)               |
| 24 седмица | 3/65 (4,6%)   | 58/223 (26,0%) <sup>a</sup> |
| 50 седмица | 27/64 (42,2%) | 92/226 (40,7%)              |

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  за всяка група на лечение с инфликсимаб срещу контролната група.

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

<sup>c</sup> Анализът е направен въз основа на изходния брой пациенти с псориазис на ноктите (81,8% от пациентите). Средните изходни резултати по NAPSI са 4,6 и 4,3 съответно за групата на лечение с инфликсимаб и за плацебо групата.

Значимо подобрене от изходното ниво е доказано при DLQI ( $p < 0,001$ ) и при резултатите от физическата и психическа компонента на SF 36 ( $p < 0,001$ ) при всяко сравняване на компоненти.

Педиатрична популацияБолест на Crohn при педиатрични пациенти (6 до 17 години)

В проучването 14 при педиатрични пациенти с болест на Crohn 112 пациенти (на възраст от 6 до 17 години, медиана на възрастта 13,0 години) с умерена до тежка активна болест на Crohn (медиана 40, според CDAI при педиатрични пациенти) и недостатъчен отговор на стандартно лечение са получили 5 mg/kg инфликсимаб на 0, 2, и 6 седмица. Всички пациенти е трябвало да бъдат на стабилна доза 6-MP, AZA или MTX (35% от тях са получавали и кортикостероиди на изходно ниво). Пациентите, които по преценка на изследователите са постигнали клиничен отговор на седмица 10, са рандомизирани на поддържащо лечение с инфликсимаб 5 mg/kg през 8 или през 12 седмици. При загуба на отговора по време на поддържащото лечение е било позволено преминаване на по-висока доза (10 mg/kg) и/или приложение на по-кратки интервали (през 8 седмици). Такова преминаване е било направено при тридесет и двама (32) оценени педиатрични пациента (9 участника от групата на приложение през 8 седмици и 23 участника от групата на приложение през 12 седмици). След преминаването, при двадесет и четири от тези пациенти (75,0%) клиничният отговор се е възстановил.

Процентът на участниците с клиничен отговор на седмица 10 е бил 88,4% (99/112). Процентът на участниците в клинична ремисия на седмица 10 е бил 58,9% (66/112).

На седмица 30 процентът на участниците с клинична ремисия е бил по-висок в групата на поддържащо лечение през 8 седмици (59,6%, 31/52), отколкото в групата на поддържащо лечение през 12 седмици (35,3%, 18/51;  $p = 0,013$ ). На седмица 54 стойностите са били 55,8% (29/52) и 23,5% (12/51) съответно за групите на поддържащо лечение през 8 и през 12 седмици ( $p < 0,001$ ). Данни за фистулите са получени от PCDAI скорове. От 22-та участници, които изходно са имали фистули, в групите на поддържащо лечение през 8 и 12 седмици 63,6% (14/22), 59,1% (13/22) и 68,2% (15/22) са имали пълна ремисия по отношение на фистулите съответно на седмица 10, 30 и 54.

В допълнение, са били установени статистически и клинично значими подобрения по отношение на качеството на живот и височината, както и значително намаляване на дозата на кортикостероидите, сравнени спрямо изходно ниво.

#### Улцерозен колит при деца (от 6 до 17 годишна възраст)

Безопасността и ефикасността на инфликсимаб са оценени в многоцентрово, рандомизирано, открито, паралелно групово клинично проучване 15 при 60 педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години (медиана на възраст 14,5 години), с умерен до тежък активен улцерозен колит (от 6 до 12 точки по Mayo;  $\geq 2$  подточка ендоскопски), с недостатъчен отговор към конвенционалните терапии. Изходно 53% от пациентите са получавали имуномодулираща терапия (6-MP, AZA и/или MTX) и 62% от пациентите са получавали кортикостероиди. Спиране на лечението с имуномодулатори и кортикостероиди е било разрешено след седмица 0.

Всички пациенти са получили индукционна терапия от 5 mg/kg инфликсимаб на седмица 0, 2 и 6. Пациентите, които не са отговорили на лечението с инфликсимаб на седмица 8 ( $n = 15$ ), не са получавали повече лекарствен продукт и са останали за проследяване на безопасността. На седмица 8, 45 пациенти са рандомизирани и са получавали 5 mg/kg инфликсимаб на всеки 8 седмици или на всеки 12 седмици като поддържаща терапия.

Процентът пациенти с клиничен отговор на седмица 8 е бил 73,3% (44/60). Клиничният отговор на седмица 8 е бил сходен между пациентите със или без съпътстваща имуномодулираща терапия на изходно ниво. Клиничната ремисия на седмица 8 е била 33,3% (17/51), измерено чрез точков индекс за активността на педиатричния улцерозен колит (PUCAI).

На седмица 54, процентът на пациентите в клинична ремисия, измерена чрез PUCAI точки, е 38% (8/21), в групата на поддържащо лечение на всеки 8 седмици и 18% (4/22), в групата на поддържащо лечение на всеки 12 седмици. При пациентите, получаващи кортикостероиди на изходно ниво, процентът пациенти в ремисия и не получаващи кортикостероиди през 54 седмица е бил 38,5% (5/13), в групата на поддържащо лечение на всеки 8 седмици и 0% (0/13), в групата на поддържащо лечение на всеки 12 седмици.

В това проучване е имало повече пациенти в групата на възраст от 12 до 17 години, отколкото в групата на възраст от 6 до 11 години (45/60 спрямо 15/60). Въпреки че броят на пациентите във всяка подгрупа е твърде малък, за да се направят точни заключения за влиянието на възрастта, при по-голям брой пациенти в групата на по-малката възраст дозата е повишена или терапията е спряна поради недостатъчна ефикасност.

#### Други педиатрични показания

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтен лекарствен продукт, съдържащ инфликсимаб, във всички подгрупи на педиатричната популация при ревматоиден артрит, ювенилен идиопатичен

артрит, псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит, псориазис и болест на Crohn (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Еднократната инфузия на инфликсимаб в доза 1, 3, 5, 10 или 20 mg/kg води до пропорционално на дозата повишаване на максималната серумна концентрация ( $C_{max}$ ) и площта под кривата концентрация-време (AUC). Равновесният обем на разпределение (медиана на  $V_d$  от 3,0 до 4,1 литра) не зависи от приложената доза и показва, че инфликсимаб се разпределя предимно във вътресъдовото пространство. Не е установена фармакокинетична зависимост от времето. Пътищата на елиминиране на инфликсимаб не са проучени. В урината не се открива непроменен инфликсимаб. При пациенти с ревматоиден артрит не е установена съществена зависимост на клирънса и обема на разпределение от възрастта и телесното тегло. Фармакокинетиката на инфликсимаб при пациенти в старческа възраст не е проучена. Не са правени проучвания при пациенти с чернодробни или бъбречни заболявания.

При прилагане на единична доза от 3, 5 или 10 mg/kg, стойностите на медианата на  $C_{max}$  са съответно 77, 118 и 277 микрограма/ml. Медианата на терминалния полуживот при тези дози варира от 8 до 9,5 дни. При повечето пациенти инфликсимаб се открива в серума поне 8 седмици след приложение на препоръчаната единична доза от 5 mg/kg за лечение на болест на Crohn и поддържащата доза от 3 mg/kg веднъж на всеки 8 седмици за ревматоиден артрит.

Поддържащото лечение с инфликсимаб (5 mg/kg на 0, 2 и 6 седмица при пациенти с фистулизираща болест на Crohn, 3 или 10 mg/kg веднъж на 4 или 8 месеца при пациенти с ревматоиден артрит) води до леко акумулиране на инфликсимаб в серума след втората доза. След това не се установяват данни за клинично значимо акумулиране. При повечето пациенти с фистулизираща болест на Crohn инфликсимаб се открива в серума в продължение на 12 седмици (от 4 до 28 седмици) след края на лечението.

## Педиатрична популация

Популационен фармакокинетичен анализ, въз основа на данните, получени от пациенти с улцерозен колит (N = 60), болест на Crohn (N = 112), ювенилен ревматоиден артрит (N = 117) и болест на Kawasaki (N = 16), с граници на диапазона на възрастта от 2 месеца до 17 години показва че експозицията на инфликсимаб е в нелинейна зависимост от телесното тегло. След приложение на 5 mg/kg инфликсимаб на всеки 8 седмици, прогнозираната медиана на експозицията в стационарно състояние на инфликсимаб (площта под кривата концентрация – време при стационарно състояние,  $AUC_{ss}$ ), при педиатрични пациенти на възраст от 6 до 17 години е приблизително 20% по-ниска, отколкото прогнозираната медиана на експозицията в стационарното състояние на лекарството при възрастни. Медианата на  $AUC_{ss}$  при педиатрични пациенти на възраст от 2 години и под 6 години се прогнозира да бъде 40% по-ниска от тази при възрастни, въпреки че броят на пациентите, в подкрепа на тази оценка, е ограничен.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Инфликсимаб не реагира кръстосано с  $TNF_\alpha$  на други видове, различни от човек и шимпанзе. Поради това стандартните предклинични данни за безопасността на инфликсимаб са ограничени. При изследване при мишки на токсичността по отношение на растежа и развитието на аналогично анти тяло, което селективно инхибира функционалната активност на мишия  $TNF_\alpha$ , не са установени данни за токсичен ефект спрямо майката, ембриотоксичност или тератогенен ефект. В изследване за ефекта върху фертилитета и репродуктивния потенциал, след приложение на същото аналогично анти тяло, броят на бременните мишки е намалял. Не е известно дали това се дължи на въздействието му върху мъжките, или върху женските мишки. В 6-месечно изследване на токсичността при мишки с многократно приложение на същото аналогично анти тяло срещу мишия  $TNF_\alpha$ , в капсулата на лещата при някои от мъжките мишки

са установени кристални отлагания. При хора не са правени специални офталмологични прегледи, за да се проучи релевантността на тази находка.

Не са правени дълготрайни проучвания за оценка на канцерогенния потенциал на инфликсимаб. Изследванията на мишки, които не експресират  $TNF_{\alpha}$ , не показват повишаване на честотата на възникване на тумори при въздействие с известни инициатори и/или промотори.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Динатриев сукцинат хексахидрат

Сукцинатна киселина

Захароза

Полисорбат 80 (E 433)

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

#### **Преди разтваряне**

4 години при температура 2 °C – 8 °C.

Zessly може да се съхранява при температура максимум 30 °C, еднократно за период до 6 месеца, но не и след датата на изтичане на първоначалния срок на годност. Новият срок на годност трябва да бъде написан върху картонената опаковка. След изваждане от хладилника, Zessly не трябва да се връща отново за съхранение в хладилник.

#### След разтваряне:

Готовият разтвор остава химически и физически стабилен в продължение на 24 часа при 2 °C – 30 °C. От микробиологична гледна точка, разтворът трябва да се използва колкото може по-бързо, за предпочитане в рамките на 3 часа след разтварянето. Ако не се използва веднага, спазването на препоръчаните срокове и условия за съхранение е отговорност на потребителя, като готовият разтвор трябва да се съхранява максимум 24 часа при температура от 2 °C – 8 °C.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

За условията на съхранение до 30 °C преди реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Стъклен флакон (Тип 1) с гумена тапа и алуминиева обкатка, защитен с пластмасова капачка.

Zessly се доставя в опаковки от 1, 2, 3, 4 или 5 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

1. Изчислете дозата, която трябва да се приложи, и колко флакона Zessly са необходими. Всеки флакон Zessly съдържа 100 mg инфликсимаб. Изчислете какъв обем инжекционен разтвор Zessly ще Ви е необходим.
2. При асептични условия разтворете всеки флакон Zessly с 10 ml вода за инжекции, като използвате спринцовка с игла 21G (0,8 mm) или по-малка. Отстранете с алуминиевата обкатка и почистете гумената тапа с марля, напоена със 70% спирт. Вкарайте поставената на спринцовката игла във флакона, като я забие в центъра на гумената тапа, и насочете водата за инжекции към стената на флакона. Внимателно завъртете няколко пъти флакона, за да се разтвори лиофилизираният прах за инжекционен разтвор. Не го въртете прекалено дълго или твърде енергично. **НЕ ГО РАЗКЛАЩАЙТЕ.** Образуването на пяна не е нещо необичайно. Оставете разтвора и изчакайте 5 минути. Проверете дали разтворът е опалесцентен и безцветен или леко кафяв. Може да забележите отделни прозиращи частици, понеже инфликсимаб е протеин. Не използвайте разтвора, ако забележите промяна на цвета, матови или други частици.
3. Разредете разтворения Zessly прах за инжекционен разтвор до 250 ml натриев хлорид инжекционен разтвор 9 mg/ml (0,9%). Не разреждайте приготвения разтвор Zessly с никакъв друг разтворител. За разреждането може да изтеглите от 250-милилитровата стъклена бутилка или инфузионен сак количество 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор на натриев хлорид, равно на обема на разтворения Zessly. Бавно добавете цялото количество разтворен Zessly към 250-милилитровата бутилка или сак с разтвор на натриев хлорид. Смесете ги внимателно. Ако се съхранява в хладилник след реконституиране и разреждане, инфузионният разтвор трябва да се остави да се темперира при стайна температура до 25 °C за 3 часа преди Стъпка 4 (инфузия).
4. Разтворът трябва да се приложи за период, не по-кратък от препоръчаната продължителност на инфузията (вж. точка 4.2). Използвайте само инфузионна система със стерилен, апирогенен филтър, който свързва протеини в ниска степен (с размер на порите 1,2 микрометра или по-малък). Понеже в инфузионния разтвор не се съдържат консерванти, се препоръчва инфузията да започне колкото може по-бързо след приготвяне на разтвора, за предпочитане в рамките на 3 часа. Ако разтворът е приготвен в асептични условия, той може да бъде използван в рамките на 24 часа, ако е съхраняван при температура от 2 °C – 8 °C. Не съхранявайте неизползвания разтвор за повторна употреба.
5. Не са правени проучвания за физична и биохимична съвместимост на Zessly с други препарати. Zessly не трябва да се инфузира едновременно с какъвто и да е друг препарат през един и същи път.
6. Преди започване на инфузията огледайте Zessly за наличие на частици или промяна на цвета. Не го използвайте, ако забележите промяна на цвета, матови или други частици.
7. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Австрия

## **8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/18/1280/001

EU/1/18/1280/002

EU/1/18/1280/003

EU/1/18/1280/004

EU/1/18/1280/005

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 18 май 2018 г.

Дата на последно подновяване: 28 ноември 2022 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Birkendorfer Strasse 65  
88397 Biberach an der Riss  
ГЕРМАНИЯ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6336 Langkampfen  
АВСТРИЯ

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova ulica 57  
1526 Ljubljana  
СЛОВЕНИЯ

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени

в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или минимизиране на риска).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Обучителната програма включва напомняща карта на пациента, която той трябва да носи. Картата има за цел както да служи за напомняне да се записват датите и резултатите от конкретни изследвания, така и да улесни пациента при обмяна на важна информация с лекуващия(ите) го медицински специалист(и) (МС), относно продължаващото лечение с продукта.

**Напомнящата карта на пациента** трябва да съдържа следните ключови послания:

- Напомняне на пациентите да показват напомнящата карта на пациента на всички лекуващи ги МС, включително при спешни случаи, както и съобщение до МС, че пациентът използва Zessly;
- Обяснение, че търговското име и партидният номер трябва да бъдат записани;
- Изискване да се записват вида, датата и резултата от скринингите за ТБ;
- Това, че лечението с Zessly може да увеличи рисковете от сериозни инфекции/сепсис, опортюнистични инфекции, туберкулоза, реактивиране на хепатит В и инфекция, предизвикана от BCG ваксина при кърмачета след експозиция на инфликсимаб *in utero* или кърмене, и кога да се потърси помощ от МС;
- Данни за връзка с предписващия лекар.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

#### **А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Zessly 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
инфликсимаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО**

Всеки флакон съдържа 100 mg инфликсимаб.  
След разтваряне всеки ml съдържа 10 mg инфликсимаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: динатриев сукцинат хексахидрат, сукцинатна киселина, захароза, полисорбат 80 (E 433).

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор  
1 флакон от 100 mg  
2 флакона от 100 mg  
3 флакона от 100 mg  
4 флакона от 100 mg  
5 флакона от 100 mg

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Интравенозно приложение.  
Да се разрежи преди употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
Ако не се съхранява в хладилник, годен до: \_\_\_\_\_

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Може да се съхранява при температура до 30 °C еднократно за период до 6 месеца, но не и след датата на изтичане на първоначалния срок на годност.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Австрия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/18/1280/001 1 флакон от 100 mg  
EU/1/18/1280/002 2 флакона от 100 mg  
EU/1/18/1280/003 3 флакона от 100 mg  
EU/1/18/1280/004 4 флакона от 100 mg  
EU/1/18/1280/005 5 флакона от 100 mg

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ  
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ ВЪРХУ ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Zessly 100 mg прах за концентрат  
инфликсимаб (infliximab)  
Само за i.v. приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

Интравенозно приложение след разтваряне и разреждане.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

100 mg

**6. ДРУГО**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |             |             |       |       |           |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------|-------|-----------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p style="text-align: center;"><b>Zessly</b><br/>инфликсимаб (infliximab)</p> <p><b>НАПОМНЯЩА КАРТА НА ПАЦИЕНТА</b></p> <p>Име на пациента:<br/>Име на лекаря:<br/>Телефонен номер на лекаря:</p> <p>Тази напомняща карта на пациента съдържа важна информация, с която трябва да се запознаете преди започване и по време на лечението със Zessly.</p> <p>Покажете тази карта на всеки лекар, който участва в лечението Ви.</p> <p>Моля, преди да започнете да използвате това лекарство, прочетете внимателно листовката на Zessly.</p> <p>Дата на започване на лечението със Zessly:</p> <p>Настоящо лечение:</p> <p>Важно е Вие и Вашият лекар да записвате търговското име и партидния номер на Вашето лекарство.</p> <p>Помолете Вашия лекар да запише по-долу вида и датата на последното скринингово изследване (изследвания) за туберкулоза (ТВ):</p> <table border="0"> <tr> <td>Изследване:</td> <td>Изследване:</td> </tr> <tr> <td>Дата:</td> <td>Дата:</td> </tr> <tr> <td>Резултат:</td> <td>Резултат:</td> </tr> </table> <p>Моля, уверете се също така, че при всяко свое посещение при медицински специалист, носите със себе си списък на всички други лекарства, които приемате.</p> <p>Списък на алергии:</p> <p>Списък на други лекарства:</p> | Изследване: | Изследване: | Дата: | Дата: | Резултат: | Резултат: | <p><b>ИНФЕКЦИИ</b></p> <p><b>Преди започване на лечението със Zessly</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Уведомете Вашия лекар, ако имате инфекция, дори и лека.</li> <li>Ако някога сте боледували от туберкулоза или сте имали контакт с болен от туберкулоза, е много важно да уведомите за това лекаря си. Вашият лекар ще Ви изследва, за да провери дали имате туберкулоза. Помолете лекаря си да впише в картата датата на последното скринингово изследване (или изследвания) за туберкулоза и вида му (им)</li> <li>Уведомете Вашия лекар, ако имате хепатит В, или ако знаете или подозирате, че сте носител на вируса на хепатит В.</li> </ul> <p><b>По време на лечението със Zessly</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Незабавно информирайте Вашия лекар, ако развиете симптоми на инфекция. Тези симптоми включват повишена температура, умора, (упорита) кашлица, задух, загуба на тегло, нощно изпотяване, диария, рани, проблеми със зъбите, парене при уриниране, или „грипоподобни” симптоми.</li> </ul> <p><b>БРЕМЕННОСТ, КЪРМЕНЕ И ВАКСИНАЦИЯ</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>В случай че получавате Zessly докато сте бременна или кърмите е важно да информирате лекаря на Вашето бебе за това, преди каквато и да е ваксинация. Вашето бебе не трябва да бъде ваксинирано с „жива ваксина“ като BCG (използвана за предотвратяване на туберкулоза) в рамките на 12 месеца след раждане или докато кърмите, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.</li> </ul> <p>Носете тази карта в себе си в продължение на 4 месеца след последното приложение на Zessly или в случай на бременност 12 месеца след раждане на Вашето бебе.</p> <p>Нежелани реакции могат да се проявят дълго време след последното приложение на Zessly.</p> |
| Изследване:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Изследване: |             |       |       |           |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Дата:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Дата:       |             |       |       |           |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Резултат:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Резултат:   |             |       |       |           |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

## **Б. ЛИСТОВКА**

**Листовка: информация за потребителя**  
**Zessly 100 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор**  
инфликсимаб (infliximab)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде и напомняща карта на пациента, в която се съдържа важна информация за безопасността, с която трябва да се запознаете, преди да започне и по време на лечението Ви с Zessly.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

**Какво съдържа тази листовка**

1. Какво представлява Zessly и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Zessly
3. Как да използвате Zessly
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Zessly
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

**1. Какво представлява Zessly и за какво се използва**

Zessly съдържа активното вещество инфликсимаб. Инфликсимаб е моноклонално антитяло - вид протеин, който се прикрепва към специфична мишена в организма, наречена TNF (тумор-некротизиращ фактор) алфа.

Zessly принадлежи към група лекарства, наречени „инхибитори на TNF“. Използва се при възрастни за лечение на следните възпалителни заболявания:

- Ревматоиден артрит
- Псориатичен артрит
- Анкилозиращ спондилит (болест на Бехтерев)
- Псориазис

Zessly се използва също така при възрастни и деца над 6-годишна възраст при:

- Болест на Крон
- Улцерозен колит

Действието на Zessly се осъществява чрез избирателно прикрепване към TNF алфа и блокиране на неговото действие. TNF алфа участва във възпалителния процес на организма като блокирането му може да потисне възпалението.

**Ревматоиден артрит**

Ревматоидният артрит е възпалително заболяване на ставите. Ако страдате от активен ревматоиден артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако тези лекарства не действат в достатъчна степен, ще Ви бъде предписан Zessly, който ще Ви бъде прилаган в комбинация с друго лекарство, наречено метотрексат:

- за да се потиснат признаците и симптомите на Вашата болест
- за да се забави увреждането на ставите Ви
- за да се подобри физическото Ви състояние.

### **Псориатичен артрит**

Псориатичният артрит е възпалително заболяване на ставите, обикновено съпътствано от псориазис. Ако страдате от активен псориатичен артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако тези лекарства не действат в достатъчна степен, ще Ви бъде предписано лечение със Zessly:

- за да се потиснат признаците и симптомите на Вашата болест
- за да се забави увреждането на ставите Ви
- за да се подобри физическото Ви състояние.

### **Анкилозиращ спондилит (болест на Бехтерев)**

Анкилозиращият спондилит е възпалително заболяване на гръбначния стълб. Ако страдате от анкилозиращ спондилит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако тези лекарства не действат в достатъчна степен, ще Ви бъде назначено лечение със Zessly:

- за да се потиснат признаците и симптомите на Вашата болест
- за да се подобри физическото Ви състояние.

### **Псориазис**

Псориазисът е възпалително заболяване на кожата. Ако страдате от умерено тежък или тежък псориазис с плаки, първо ще Ви лекуват с други лекарства или например чрез фототерапия. Ако тези лекарства или лечения не действат в достатъчна степен, ще Ви бъде назначено лечение със Zessly, за да се потиснат признаците и симптомите на болестта Ви.

### **Улцерозен колит**

Улцерозният колит е възпалително заболяване на дебелото черво. Ако страдате от улцерозен колит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако тези лекарства не действат в достатъчна степен, ще Ви бъде назначен Zessly за лечение на Вашето заболяване.

### **Болест на Крон**

Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата. Ако страдате от болестта на Крон, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако тези лекарства не действат в достатъчна степен, ще Ви бъде назначено лечение със Zessly:

- за да се лекува активна форма на болестта на Крон
- за да се намали броят на патологичните ходове (фистули) между червото и кожата, които не се поддават на лечение с други лекарства или чрез операция.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Zessly**

### **Не използвайте Zessly**

- ако сте алергични към инфликсимаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако сте алергични (свръхчувствителни) към протеини с миши произход.
- ако имате туберкулоза (ТВ) или друга сериозна инфекция като пневмония или сепсис.
- ако имате умерено тежка или тежка сърдечна недостатъчност.

Ако някое от изброените по-горе състояния се отнася за Вас, Zessly не трябва да Ви се прилага. Ако не сте сигурни, преди да Ви бъде приложен Zessly, обсъдете това с Вашия лекар.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, преди или по време на лечението с Zessly, ако имате:

#### Ако вече сте лекувани с лекарство, съдържащо инфликсимаб

- Уведомете Вашия лекар, ако в миналото сте лекувани с лекарства, съдържащи инфликсимаб, и сега отново Ви е назначено лечение с Zessly.
- Ако лечението Ви с инфликсимаб е било прекъснато за повече от 16 седмици, съществува повишен риск от алергични реакции, когато то започне отново.

### Инфекции

- Преди да започне лечението Ви със Zessly, уведомете Вашия лекар, ако имате инфекция, дори и съвсем лека.
- Преди да започне лечението Ви със Zessly, уведомете Вашия лекар, ако някога сте живели или пътували в области, където инфекции като хистоплазмоза, кокцидиоидомикоза или бластомикоза са често срещани. Тези инфекции са причинени от специфични видове гъбички, които може да засегнат белия дроб или други части от Вашето тяло.
- По време на лечението със Zessly може да сте по-податливи към развитие на инфекции. Ако сте на 65 и повече години, рискът при Вас е по-висок.
- Тези инфекции може да са тежки и включват туберкулоза, инфекции, причинени от вируси, гъбички или бактерии, или други организми в околната среда, както и сепсис, който може да бъде животозастрашаващ.

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако по време на лечението със Zessly развиете признаци на инфекция. Тези признаци включват повишена температура, кашлица, грипоподобни симптоми, неразположение, зачервяване и затопляне на кожата, разранявания или проблеми със зъбите. Вашият лекар може да препоръча временно спиране на Zessly.

### Туберкулоза (ТВ)

- Ако имате или някога сте имали туберкулоза, или сте били в близък контакт с човек, страдащ или боледувал от туберкулоза, е много важно да уведомите Вашия лекар за това.
- Вашият лекар ще Ви изследва за туберкулоза. При пациенти, лекувани с инфликсимаб, има съобщения за случаи на туберкулоза, дори при пациенти, лекувани вече с лекарства срещу ТВ. Вашият лекар ще запише тези изследвания във Вашата напомняща карта на пациента.
- Ако Вашият лекар смята, че съществува опасност да сте заразени с туберкулоза, преди започване на лечението със Zessly може да Ви бъдат предписани лекарства за туберкулоза.

Ако по време на лечението със Zessly развиете симптоми на туберкулоза, незабавно уведомете Вашия лекар за това. Тези симптоми включват упорита кашлица, загуба на тегло, умора, повишена температура, нощно изпотяване.

### Вирус на хепатит В

- Преди да започне лечението Ви със Zessly, уведомете Вашия лекар, ако сте носители на хепатит В или ако някога сте имали хепатит В.
- Уведомете Вашия лекар, ако смятате, че сте изложени на повишен риск от заразяване с хепатит В.
- Вашият лекар ще Ви изследва за вируса на хепатит В.
- При пациенти, които са носители на вируса на хепатит В, лечението с инхибитори на TNF, като Zessly, може да доведе до реактивация на вируса, която в някои случаи може да бъде животозастрашаваща.

### Проблеми със сърцето

- Уведомете Вашия лекар, ако имате каквито и да е проблеми със сърцето, като например лека сърдечна недостатъчност.
- Вашият лекар ще следи внимателно състоянието на сърцето Ви.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако по време на лечението със Zessly развиете нови или се влошат съществуващи симптоми на сърдечна недостатъчност. Тези симптоми включват задух или отичане на краката.

### Рак и лимфом

- Преди да започне лечението Ви със Zessly, уведомете Вашия лекар, ако имате или сте имали лимфом (вид рак на кръвта) или какъвто и да било друг вид рак.
- При пациентите с тежък ревматоиден артрит с голяма давност рискът от развитие на лимфом може да е по-висок.

- При деца и възрастни приложението на Zessly може да повиши риска от развитие на лимфом или друг вид рак. Някои пациенти, които са били на лечение с TNF-блокери, включително инфликсимаб, са развили редкия вид рак, наречен хепатолиенален Т-клетъчен лимфом. По-голямата част от тези пациенти са юноши или млади мъже и повечето от тях имат също или болест на Крон, или улцерозен колит. Този вид рак обикновено завършва със смърт. Почти всички пациенти са получавали също и лекарства, съдържащи азатиоприн или 6-меркаптопурин в допълнение към TNF-блокери.
- Някои от пациентите, лекувани с инфликсимаб са развили определени видове рак на кожата. Кажете на Вашия лекар, ако по време на лечението или след него има някакви промени в състоянието на Вашата кожа или образувания по кожата.
- Някои жени, лекувани с инфликсимаб за ревматоиден артрит, са развили рак на шийката на матката. При жени, приемащи Zessly, включително тези на възраст над 60 години: Вашият лекар може да Ви препоръча редовно да се преглеждате за рак на шийката на матката.

#### Белодробни заболявания или тютюнопушене

- Преди започване на лечението Ви със Zessly, уведомете Вашия лекар, ако страдате от белодробно заболяване, наречено хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), или ако пушите много.
- Пациентите с ХОББ и пациентите, които пушат много, може да са с повишен риск от развитие на рак по време на лечението със Zessly.

#### Заболявания на нервната система

- Преди започване на лечението Ви със Zessly, уведомете Вашия лекар, ако страдате или някога сте страдали от заболяване, засягащо нервната система. Това включва множествена склероза, синдром на Гилен-Баре, ако сте имали гърчове или някога Ви е поставяна диагноза „неврит на зрителния нерв“.

Ако по време на лечението със Zessly развиете симптоми на неврологично заболяване, незабавно уведомете Вашия лекар за това. Тези симптоми включват промени в зрението, слабост в ръцете или краката, изтръпване или „мравучкане“ на която и да е част от тялото Ви.

#### Патологични кожни ходове

- Преди да започне лечението Ви със Zessly, уведомете Вашия лекар, ако имате патологични кожни ходове (фистули).

#### Ваксинации

- Уведомете Вашия лекар, ако скоро са Ви правени ваксинации или Ви предстоят такива.
- Преди започване на лечението със Zessly, трябва да Ви бъдат направени препоръчителните ваксинации. Може да Ви бъдат направени някои ваксини по време на лечението със Zessly, но не трябва да Ви се правят живи ваксини (ваксини, които съдържат жив, но отслабен инфекциозен агент), докато Ви се прилага Zessly, тъй като те могат да причинят инфекции.
- Ако сте получавали Zessly, докато сте била бременна, Вашето бебе също може да е с повишен риск от развитие на инфекция, в резултат на приложение на жива ваксина през първата година от живота. Важно е да информирате лекаря на Вашето бебе и другите медицински специалисти за лечението Ви със Zessly, за да могат те да решат кога Вашето бебе може да бъде ваксинирано, включително живи ваксини като BCG ваксината (използвана за предотвратяване на туберкулоза).
- Ако кърмите е важно да информирате лекаря на Вашето бебе и другите медицински специалисти за лечението Ви със Zessly, преди да бъде приложена каквато и да е ваксина на Вашето бебе. За повече информация вижте точка „Бременност и кърмене“.

#### Терапевтични инфекциозни агенти

- Уведомете Вашия лекар, ако наскоро са Ви приложили или Ви предстои да Ви приложат лечение с терапевтичен инфекциозен агент (като вливане на BCG, използвано при лечение на рак).

#### Операции или стоматологични манипулации

- Уведомете Вашия лекар, ако Ви предстоят операции или стоматологични манипулации.
- Уведомете хирурга или стоматолога си, че сте на лечение със Zessly, като им покажете Вашата напомняща карта на пациента.

#### Проблеми с черния дроб

- Някои пациенти, на които се прилага лечение с лекарства, съдържащи инфликсимаб, развиват сериозни чернодробни проблеми.

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако имате симптоми на чернодробни проблеми по време на лечението с Zessly. Признаците включват пожълтяване на кожата и очите, потъмняване на урината, болка или подуване в дясното подребрие, болка в ставите, кожни обриви или повишаване на температурата.

#### Понижен брой кръвни клетки

- При някои пациенти, на които се прилага лечение с лекарства, съдържащи инфликсимаб, организмът не е в състояние да произвежда достатъчно кръвни клетки, които да се борят с инфекциите и да спират кръвенето.

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако имате симптоми на понижен брой кръвни клетки по време на лечението с Zessly. Признаците включват постоянна температура, кръвоизливи или лесна поява на кръвонасядания, малки червени или лилави петна, предизвикани от подкожно кръвене, или бледост.

#### Нарушения на имунната система

- Някои пациенти, на които се прилага лечение с лекарства, съдържащи инфликсимаб, развиват симптоми на нарушение на имунната система, наречено лупус.

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако развиете симптоми на лупус по време на лечението с Zessly. Признаците включват болка в ставите или чувствителни на слънчева светлина обриви по бузите или ръцете.

#### Деца и юноши

Информацията по-горе се отнася също за деца и юноши. В допълнение:

- При някои деца и юноши, лекувани с TNF-блокери като инфликсимаб, са се развили ракови заболявания, включително нетипични видове, които в някои случаи са имали фатален изход.
- В сравнение с възрастните, при повече деца, приемащи инфликсимаб, са се развили инфекции.
- Преди започване на лечение със Zessly, на децата трябва да им бъдат направени препоръчителните ваксинации. На децата може да им бъдат направени някои ваксини по време на лечението със Zessly, но не трябва да им се прилагат живи ваксини докато им се прилага Zessly.

Ако не сте сигурни дали нещо от изброеното по-горе важи за Вас, преди започване на лечението със Zessly обсъдете това с Вашия лекар.

#### Други лекарства и Zessly

Пациентите с възпалителни заболявания приемат лекарства за лечение на тяхното състояние. Тези лекарства могат да предизвикат поява на нежелани реакции. Вашият лекар ще Ви посъветва кои други лекарства да продължите да приемате в хода на лечението с Zessly.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства, включително всички други лекарства за лечение на болестта на Крон, улцерозен колит, ревматоиден артрит, анкилозиращ спондилит, псориазис или псориатичен артрит или такива, които се отпускат без рецепта – като витамини или билкови препарати.

В частност уведомете Вашия лекар, ако използвате някое от следните лекарства:

- Лекарства, повлияващи имунната ви система.

- Kineret (анакинра). Zessly и Kineret не трябва да се прилагат едновременно.
- Orencia (абатацепт). Zessly и Orencia не трябва да се прилагат едновременно.

Не трябва да Ви прилагат живи ваксини докато използвате Zessly. Ако сте използвали Zessly по време на бременност или Ви се прилага Zessly докато кърмите, кажете на лекаря на Вашето бебе и другите медицински специалисти, които се грижат за Вашето бебе за лечението с Zessly преди да ваксинират бебето Ви с каквито и да е ваксини.

Ако не сте сигурни дали нещо от изброеното по-горе важи за Вас, преди започване на лечението със Zessly обсъдете това с Вашия лекар или фармацевт.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

- Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство. Zessly трябва да се използва по време на бременност или докато кърмите, само ако Вашият лекар прецени, че това е необходимо за Вас.
- По време на лечението със Zessly, както и в продължение на 6 месеца след края на лечението, трябва да избягвате забременяване. Обсъдете употребата на контрацептивни средства през този период с Вашия лекар.
- Ако сте получавали Zessly по време на бременността, Вашето бебе може да е с повишен риск от развитие на инфекция.
- Важно е да информирате лекаря на Вашето бебе и другите медицински специалисти за лечението Ви със Zessly, преди да бъдат приложени каквито и да било ваксини на Вашето бебе. Ако сте получавали Zessly по време на бременността, прилагането на BCG ваксина (използвана за предотвратяване на туберкулоза) на Вашето бебе в рамките на 12 месеца след раждането може да доведе до инфекция със сериозни усложнения, включително смърт. Вашето бебе не трябва да бъде ваксинирано с живи ваксини като BCG ваксината в рамките на 12 месеца след раждане, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго. За повече информация вижте точката за ваксинации.
- Ако кърмите, е важно да информирате лекаря на Вашето бебе и другите медицински специалисти за лечението Ви със Zessly, преди да бъде приложена каквато и да е ваксина на Вашето бебе. Вашето бебе не трябва да бъде ваксинирано с живи ваксини докато кърмите, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.
- Съобщавани са случаи на силно понижен брой бели кръвни клетки при кърмачета, родени от жени, лекувани с инфликсимаб по време на бременността. Ако Вашето бебе има постоянно повишена температура или инфекции, незабавно се свържете с лекаря на бебето Ви.

### **Шофиране и работа с машини**

Не се очаква Zessly да повлияе способността Ви за шофиране и работа с машини. Ако след инфузията на Zessly усетите умора, замаяност или не се чувствате добре, не шофирайте и недейте да използвате инструменти или да работите с машини.

### **Zessly съдържа натрий**

Zessly съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. Обаче, преди да Ви бъде приложен Zessly, той се смесва с разтвор, който съдържа натрий. Уведомете Вашия лекар ако сте на диета с ниско съдържание на сол.

### **Zessly съдържа полисорбат**

Zessly съдържа 0,5 mg полисорбат 80 (E 433) във всеки флакон, които са еквивалентни на 0,05 mg/ml в реконституирания разтвор. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако Вие или Вашето дете имате установени алергии.

### 3. Как да използвате Zessly

#### Ревматоиден артрит

Обичайната доза е 3 mg на килограм телесно тегло.

#### Псориатичен артрит, анкилозиращ спондилит (болест на Бехтерев), псориазис, улцерозен колит и болест на Крон

Обичайната доза е 5 mg на килограм телесно тегло.

#### Как се прилага Zessly

- Zessly ще Ви бъде прилаган от лекар или медицинска сестра.
- Вашият лекар или медицинска сестра ще приготви лекарството за инфузия.
- Лекарството ще Ви бъде приложено като инфузия (капково вливане) (в продължение на 2 часа) в една от вените Ви, обикновено вена на ръката. След третата инфузия, Вашият лекар може да реши да приложи Вашата доза Zessly в продължение на 1 час.
- Докато Ви се влива Zessly, както и в продължение на 1 до 2 часа след това, ще бъдете под наблюдение.

#### Колко Zessly ще Ви бъде прилаган

- Вашият лекар ще определи дозата Ви и ще реши колко често ще Ви се прилага. Това ще зависи от заболяването Ви, телесното Ви тегло и колко добре се повлиявате от лечението със Zessly.
- Дадената по-долу таблица показва през какви периоди обичайно ще Ви се прилага това лекарство след първата доза.

|                 |                                               |
|-----------------|-----------------------------------------------|
| Втора доза      | 2 седмици след първото лечение                |
| Трета доза      | 6 седмици след първото лечение                |
| Последващи дози | На всеки 6 до 8 седмици – според заболяването |

#### Употреба при деца и юноши

При деца Zessly трябва да се използва само за лечение на болестта на Крон или улцерозен колит. Тези деца трябва да са навършили 6 години.

#### Ако Ви е приложена по-висока от необходимата доза Zessly

Понеже това лекарство се прилага от лекар или сестра, е малко вероятно да Ви бъде приложена твърде висока доза. Не са известни нежелани реакции в резултат на приложение на твърде висока доза Zessly.

#### Ако забравите или пропуснете инфузията на Zessly

Ако забравите или пропуснете назначена инфузия на Zessly, колкото може по-скоро уговорете нова инфузия.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Повечето нежелани реакции са леки до умерени. Все пак, при някои пациенти могат да се развият сериозни нежелани реакции, които налагат лечение. Нежелани реакции могат да се развият и след спиране на лечението със Zessly.

**Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забележите следното:**

- **Признаци на алергична реакция** като подуване на лицето, устните, устата или гърлото, което може да причини затруднено преглъщане или задух, кожен обрив, копривна треска, подуване на дланите, ходилата или глезените. Някои от тези реакции може да са сериозни или живото-застрашаващи. Алергична реакция може да се развие в рамките на 2 часа след инфузията или по-късно. Други признаци на нежелани алергични реакции, които могат да се проявят до 12 дни след инфузията, включват болки в мускулите, треска, болки в ставите и челюстите, болки в гърлото или главоболие.
- **Признаци на сърдечно увреждане** като дискомфорт или болка в гърдите, болка в ръката, болка в стомаха, задух, тревожност, замаяност, световъртеж, припадък, потене, гадене, повръщане, трептене или силно сърцебиене в гърдите, ускорен или забавен сърдечен ритъм и отичане на краката.
- **Признаци на инфекция (включително и туберкулоза)** като повишена температура, умора, кашлица, която може да бъде упорита, задух, грипоподобни симптоми, загуба на тегло, нощно изпотяване, диария, разранявания, натрупване на гной в червата или около ануса (абсцес), проблеми със зъбите или парещо усещане при уриниране.
- **Възможни признаци на рак**, които включват, но не се ограничават до подуване на лимфните възли, загуба на тегло, повишена температура, необичайни кожни възли, промени в бенки или цвета на кожата, или необичайно вагинално кървене.
- **Признаци на белодробно увреждане** като кашлица, затруднено дишане или стягане в гърдите.
- **Признаци на неврологично увреждане (включително проблеми с очите)** като признаци на инсулт (внезапно изтръпване или слабост на лицето, ръката или крака, особено от едната страна на тялото; внезапно объркване, затруднен говор или разбиране; затруднено виждане с едното или двете очи, трудности при ходене, замаяност, загуба на равновесие или координация, или силно главоболие), припадъци, изтръпване/мравучкане на която и да е част от тялото или слабост в ръцете и краката, промени в зрението като например двойно виждане, или други проблеми с очите.
- **Признаци на чернодробно увреждане** (включително хепатит В инфекция, когато сте имали хепатит В в миналото) като пожълтяване на кожата или очите, потъмняване на урината, болка или подуване в дясното подребрис, болка в ставите, кожни обриви или повишена температура.
- **Признаци на нарушение на имунната система** като болки в ставите или чувствителни на слънчева светлина обриви по бузите или ръцете (лупус) или кашлица, задух, треска или кожен обрив (саркоидоза).
- **Признаци на понижен брой на кръвните клетки** като постоянна температура, кръвоизливи или лесна поява на кръвонасядания, малки червени или лилави петна, предизвикани от подкожно кървене, или бледост.
- **Признаци на сериозни кожни проблеми**, като червеникави, подобни на мишена петна или кръгли петна, често с мехури в центъра, разположени по тялото; големи области от белеща и лющеща се (ексфолираща) кожа, язви в устата, гърлото, носа, половите органи и очите или малки подутини, пълни с гной, които могат да се разпространят по тялото. Тези кожни реакции могат да бъдат придружени от повишена температура.

Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забележите някои от изброените по-горе белези.

Следните нежелани реакции са наблюдавани при лекарства, съдържащи инфликсимаб:

**Много чести: (може да засегнат повече от 1 на 10 души)**

- Болка в корема, гадене
- Вирусни инфекции като херпес или грип
- Инфекции на горните дихателни пътища като синусит
- Главоболие
- Нежелани реакции, свързани с инфузията
- Болка.

**Чести: (може да засегнат до 1 на 10 души)**

- Промяна на функцията на черния дроб, повишаване на чернодробните ензими (установява се от изследванията на кръв)
- Белодробни или гръдни инфекции като бронхит или пневмония
- Затруднено или болезнено дишане, болка в гърдите
- Кръвоизливи в стомаха или в червата, диария, стомашно разстройство, киселини в стомаха, запек
- Копривна треска (обрив), сърбящ обрив или суха кожа
- Нарушено равновесие или замаяност
- Повишена температура, повишено потене
- Нарушения на кръвообращението като ниско или високо кръвно налягане
- Посиняване, горещи вълни или кръвене от носа, топла и зачервена кожа
- Умора или слабост
- Бактериални инфекции като отравяне на кръвта, абсцес или инфекция на кожата (целулит)
- Гъбична инфекция на кожата
- Проблеми с кръвта като анемия или намален брой бели кръвни клетки
- Подути лимфни възли
- Депресия, нарушения на съня
- Проблеми с очите, включващи зачервяване и инфекции
- Ускорена сърдечна дейност (тахикардия) или сърцебиене
- Болка в ставите, мускулите или гърба
- Инфекция на пикочните пътища
- Псориазис, проблеми с кожата като екзема и косопад
- Реакции на мястото на инжектиране като болка, подуване, зачервяване или сърбеж
- Студени тръпки, натрупване на течност под кожата, причиняващо подуване
- Изтръпване или "мравучкане".

**Нечести: (може да засегнат до 1 на 100 души)**

- Лошо кръвооросяване, набъбване на вена
- Събиране на кръв извън кръвоносните съдове (хематом) или кръвонасядане
- Проблеми с кожата като поява на мехури, брадавици, патологично оцветяване на кожата или пигментации, подуване на устните или удебеляване на кожата, или зачервена белеща се или люспеста кожа
- Тежки алергични реакции (напр. анафилаксия), имунообусловено заболяване, наречено лупус, алергични реакции към чужди протеини
- По-бавно от нормалното зарастване на раните
- Уголемяване на черния дроб (хепатит) или на жлъчния мехур, чернодробно увреждане
- Разсеяност, раздразнителност, обърканост, нервност
- Проблеми с очите като замъглено или отслабено зрение, подпухване на очите, ечемик
- Новооткрита или влошаваща се сърдечна недостатъчност, забавена сърдечна честота
- Припадък
- Конвулсии, нарушения на нервната система
- Перфорация или запушване на червата, болки в корема или крампи,
- Уголемяване на панкреаса (панкреатит)
- Гъбични инфекции като кандидоза или гъбични инфекции на ноктите
- Белодробни проблеми (като белодробен оток)
- Натрупване на течност около белите дробове (плеврален излив)
- Стесняване на въздухоносните пътища в белите дробове, причиняващо затруднено дишане
- Възпаление на лигавицата на белия дроб, предизвикващо остра гръдна болка, която се влошава при дишане (плеврит)
- Туберкулоза
- Инфекции на бъбреците

- Нисък брой тромбоцити, висок брой бели кръвни клетки
- Вагинални инфекции
- Кръвните тестове показват „антитела“ срещу собственото тяло
- Промяна в нивата на холестерол и мазнини в кръвта
- Повишаване на телото (при повечето пациенти повишаването на телото е малко).

**Редки: (може да засегнат до 1 на 1 000 души)**

- Вид рак на кръвта (лимфом)
- Пренос на недостатъчно количество кислород от кръвта до органите, проблеми с кръвообращението като стесняване на кръвоносен съд
- Възпаление на мозъчната обвивка (менингит)
- Инфекции поради отслабена имунна система
- Хепатит В, ако в миналото сте имали хепатит В
- Възпаление на черния дроб, причинено от проблем с имунната система (автоимунен хепатит)
- Проблем с черния дроб, причиняващ пожълтяване на кожата или очите (жълтеница)
- Патологични тъканни отоци или разраствания
- Тежка алергична реакция, която може да причини загуба на съзнание и може да бъде животозастрашаваща (анафилактичен шок)
- Удебеляване на малките кръвоносни съдове (васкулит)
- Нарушения на имунната система, които могат да засегнат белите дробове, кожата и лимфните възли (като например саркоидоза)
- Натрупване на клетки на имунната система в резултат на възпалителна реакция (грануломатозни лезии)
- Незаинтересованост или липса на емоции
- Сериозни кожни заболявания като токсична епидермална некролиза, синдром на Стивънс-Джонсън и остра генерализирана екзантематозна пустулоза
- Други проблеми с кожата като еритема мултиформе, лихеноидни реакции (сърбящ червеникаво-лилав кожен обрив и/или нишковидни сиво-бели линии върху лигавиците), мехури и белеща се кожа или гноини пъпки (фурункулоза)
- Сериозни нарушения на нервната система като транзверзален миелит, заболяване, наподобяващо множествена склероза, неврит на зрителния нерв и синдром на Гилеи-Баре
- Възпаление на окото, което може да предизвика промени в зрението, включително слепота
- Натрупване на течност между обвивките на сърцето (перикарден излив)
- Сериозни белодробни проблеми (като интерстициална белодробна болест)
- Меланом (вид рак на кожата)
- Рак на шийката на матката
- Понижен брой на кръвните клетки, включително силно понижен брой бели кръвни клетки
- Малки червени или лилави петна, предизвикани от подкожно кръвене
- Отклонения в стойностите на кръвен протеин, наречен „комplement“, който е част от имунната система.

**С неизвестна честота: (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)**

- Рак при деца и юноши
- Рядък рак на кръвта, засягащ главно момчета в юношеска възраст или млади мъже (хепатолиенален Т-клетъчен лимфом)
- Чернодробна недостатъчност
- Меркел-клетъчен карцином (вид рак на кожата)
- Сарком на Капоши — рядко срещан рак, свързан с инфекция с човешки херпесен вирус 8. Сарком на Капоши най-често се среща под формата на пурпурни изменения върху кожата
- Влошаване на състояние, наречено дерматомиозит (проявява се като кожен обрив, придружен от мускулна слабост)

- Сърдечен инфаркт
- Инсулт
- Временна загуба на зрението по време на или в рамките на 2 часа след инфузията
- Инфекция, причинена от „жива“ ваксина, поради отслабена имунна система.
- Проблеми след медицинска процедура (включващи инфекциозни и неинфекциозни проблеми).

#### **Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши**

Деца, които са приемали инфликсимаб за лечение на болестта на Крон, са показали някои разлики в нежеланите реакции, в сравнение с възрастните, които са приемали инфликсимаб за лечение на болестта на Крон. Нежеланите реакции, възникнали по-често при деца са: понижен брой червени кръвни клетки (анемия), кръв в изпражненията, понижени общи нива на белите кръвни клетки (левкопения), червенина или изчервяване (зачервяване), вирусни инфекции, понижени нива на белите кръвни клетки, които са кръвните клетки за борба с инфекцията (неутропения), счупване на кости, бактериална инфекция и алергични реакции на дихателните пътища.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате Zessly**

Zessly обикновено ще бъде съхраняван от медицински специалисти. В случай, че се нуждаете от изискванията за съхранение, те са:

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).
- Това лекарство може да се съхранява също извън хладилник, в оригиналната опаковка при температура максимум 30 °C, еднократно за период до шест месеца, но не и след датата на изтичане на първоначалния срок на годност. В такъв случай не го връщайте обратно за съхранение в хладилника. Напишете новия срок на годност върху картонената опаковка, включително ден/месец/година. Изхвърлете това лекарство, ако не бъде използвано в рамките на новия срок на годност или срока на годност, напечатан върху опаковката, в зависимост от това кой е по-ранен.
- Препоръчва се, когато Zessly се подготвя за инфузия, да се използва максимално бързо (в рамките на 3 часа). Все пак, ако разтворът се приготви при асептични условия, той може да се съхранява в хладилник при температура от 2 °C до 8 °C за 24 часа.
- Не използвайте това лекарство, ако цветът му е променен, или ако съдържа частици.

### **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

#### **Какво съдържа Zessly**

- Активно вещество: инфликсимаб. Всеки флакон съдържа 100 mg инфликсимаб. След приготвяне на разтвора, всеки милилитър съдържа 10 mg инфликсимаб.
- Други съставки: динатриев сукцинат хексахидрат, сукцинатна киселина, захароза, полисорбат 80 (E 433) (вижте точка 2).

### **Как изглежда Zessly и какво съдържа опаковката**

Zessly се доставя в стъклени флакони, съдържащи прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат). Прахът е бял.

Zessly се предлага в опаковки, съдържащи 1, 2, 3, 4 или 5 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Австрия

### **Производител**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6336 Langkampfen  
Австрия

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova ulica 57  
1526 Ljubljana  
Словения

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **België/Belgique/Belgien**

Sandoz nv/sa  
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

#### **Lietuva**

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas  
Tel: +370 5 2636 037

#### **България**

Сандоз България КЧТ  
Тел.: +359 2 970 47 47

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)  
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

#### **Česká republika**

Sandoz s.r.o.  
Tel: +420 234 142 222

#### **Magyarország**

Sandoz Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 430 2890

#### **Danmark/Norge/Ísland/Sverige**

Sandoz A/S  
Tlf: +45 63 95 10 00

#### **Malta**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Tel: +35699644126

#### **Deutschland**

Hexal AG  
Tel: +49 8024 908 0

#### **Nederland**

Sandoz B.V.  
Tel: +31 36 52 41 600

#### **Eesti**

Sandoz d.d. Eesti filiaal  
Tel: +372 665 2400

#### **Österreich**

Sandoz GmbH  
Tel: +43 5338 2000

#### **Ελλάδα**

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.  
Τηλ: +30 216 600 5000

#### **Polska**

Sandoz Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 209 70 00

**España**

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 900 456 856

**France**

Sandoz SAS  
Tél: +33 1 49 64 48 00

**Hrvatska**

Sandoz d.o.o.  
Tel: +385 1 23 53 111

**Ireland**

Rowex Ltd.  
Tel: + 353 27 50077

**Italia**

Sandoz S.p.A.  
Tel: +39 02 81280696

**Κύπρος**

SANDOZ HELLAS MONOΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.  
(Ελλάδα)  
Τηλ: +30 216 600 5000

**Latvija**

Sandoz d.d. Latvia filiāle  
Tel: +371 67 892 006

**Portugal**

Sandoz Farmacêutica Lda.  
Tel: +351 21 000 86 00

**România**

Sandoz Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 407 51 60

**Slovenija**

Sandoz farmacevtska družba d.d.  
Tel: +386 1 580 29 02

**Slovenská republika**

Sandoz d.d. - organizačná zložka  
Tel: +421 2 48200 600

**Suomi/Finland**

Sandoz A/S  
Puh/Tel: +358 10 6133 400

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

---

**Следната информация е предназначена само за медицински специалисти:**

На пациентите, които са на лечение с инфликсимаб, трябва да се предостави напомняща карта на пациента.

**Указания за употреба и работа – условия на съхранение**

Да се съхранява при температура 2 °C - 8 °C

Zessly може да се съхранява при температура максимум 30 °C еднократно за период до 6 месеца, но не и след датата на изтичане на първоначалния срок на годност. Новият срок на годност трябва да бъде написан върху картонената опаковка. След изваждане от хладилника, Zessly не трябва да се връща отново за съхранение в хладилник.

**Указания за употреба и работа – разтваряне, разреждане и приложение**

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения лекарствен продукт трябва ясно да се записват.

1. Изчислете дозата, която трябва да се приложи, и колко флакона Zessly са необходими. Всеки флакон Zessly съдържа 100 mg инфликсимаб. Изчислете какъв обем инжекционен разтвор Zessly ще Ви е необходим.
2. При асептични условия разтворете всеки флакон Zessly с 10 ml вода за инжекции, като използвате спринцовка с игла 21G (0,8 mm) или по-малка. Отстранете с алуминиевата обкатка и почистете гумената тапа с марля, напоена със 70% спирт. Вкарайте поставената на спринцовката игла във флакона, като я забиете в центъра на гумената тапа и насочете водата за инжекции към стената на флакона. Внимателно завъртете няколко пъти флакона, за да се разтвори лиофилизираният прах за инжекционен разтвор. Не го въртете прекалено дълго или твърде енергично. НЕ ГО РАЗКЛАЩАЙТЕ. Образуването на пяна не е нещо необичайно. Оставете разтвора и изчакайте 5 минути. Проверете дали разтворът е опалесцентен и безцветен или леко кафяв. Може да забележите отделни прозиращи частици, понеже инфликсимаб е протеин. Не използвайте разтвора, ако забележите промяна на цвета, матови или други частици.
3. Разрежете разтворения Zessly прах за инжекционен разтвор до 250 ml натриев хлорид инжекционен разтвор 9 mg/ml (0,9%). Не разреждайте приготвения разтвор Zessly с никакъв друг разтворител. За разреждането може да изтеглите от 250-милилитровата стъклена бутилка или инфузионен сак количество 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор на натриев хлорид, равно на обема на разтворения Zessly. Бавно добавете цялото количество разтворен Zessly към 250-милилитровата бутилка или сак с разтвор на натриев хлорид. Смесете ги внимателно. Ако се съхранява в хладилник след реконституиране и разреждане, инфузионният разтвор трябва да се остави да се темперира при стайна температура до 25 °C за 3 часа преди Стъпка 4 (инфузия).
4. Разтворът трябва да се приложи за период, не по-кратък от препоръчаната продължителност на инфузията. Използвайте само инфузионна система със стерилен, апирогенен филтър, който свързва протеини в ниска степен (с размер на порите 1,2 микрометра или по-малък). Понеже в инфузионния разтвор не се съдържат консерванти, се препоръчва инфузията да започне колкото може по-бързо след приготвяне на разтвора, за предпочитане в рамките на 3 часа. Когато разтварянето и разреждането са извършени при асептични условия, разтворът на Zessly може да се използва в рамките на 24 часа, ако се съхранява при температура 2 °C – 8 °C. Не съхранявайте неизползвания разтвор за повторна употреба.

5. Не са правени проучвания за физична и биохимична съвместимост на Zessly с други препарати. Zessly не трябва да се инфузира едновременно с какъвто и да е друг препарат през един и същи път.
6. Преди започване на инфузията огледайте Zessly за наличие на частици или промяна на цвета. Не го използвайте, ако забележите промяна на цвета, матови или други частици.
7. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.