

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Flixabi 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 100 mg infliksimabi (*infliximabum*)\*. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab iga ml lahust 10 mg infliksimabi.

\*Infliksimab on kimeerne inimese-hiire IgG1 monoklonaalne antikeha, mida toodetakse hiina hamstri munasarjarakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber (kontsentradi pulber)

Valge pulber.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Reumatoidartriit

Flixabi kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud sümptomaatiliseks raviks ja füüsilise funktsiooni parandamiseks:

- aktiivse haigusega täiskasvanud patsientidel, kui ravivastus haigust modifitseerivate ravimitega (HMR), sh metotreksaadiga, on ebapiisav.
- eelnevalt metotreksaadi või teiste HMR-idega ravimata raske, ägeda ja progresseeruva haigusega täiskasvanud patsientidel.

Sellistel patsiendipopulatsioonidel on röntgenoloogiliselt näidatud liigesekahjustuste progresseerumise aeglustumist (vt lõik 5.1).

#### Crohni tõbi täiskasvanutel

Flixabi on näidustatud:

- mõõduka kuni raske Crohni tõve aktiivse vormi raviks täiskasvanud patsientidel, kui vaatamata täielikule ja küllaldasele kortikosteroid- ja/või immunosupressiivsele ravile puudub ravivastus; või juhul, kui nende suhtes esineb talumatus või vastunäidustused.
- fistulitega Crohni tõve aktiivse vormi raviks täiskasvanud patsientidel, kui vaatamata täielikule ja küllaldasele tavaravile (sh antibiootikumid, drenaaz ja immunosupressioon) puudub ravivastus.

#### Crohni tõbi lastel

Flixabi on näidustatud raske Crohni tõve aktiivse vormi raviks 6- kuni 17-aastastel lastel ja noorukitel, kes ei ole allunud tavapärasele ravile, sh kortikosteroid- ja immunomoduleeriv ravi ning esmane toitumisteraapia; või kellel esineb sellise ravi suhtes talumatus või vastunäidustused. Infliksimabi on uuritud vaid kombinatsioonis tavapärase immunosupressiivse raviga.

### Haavandiline koliit

Flixabi on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus tavapärasele ravile, sh kortikosteroididele ja 6-merkaptopuriinile (6-MP) või asatiopriinile (AZA) on ebapiisav, või juhul, kui sellise ravi suhtes esineb talumatus või vastunäidustus.

### Haavandiline koliit lastel

Flixabi on näidustatud raske aktiivse haavandilise koliidi raviks 6- kuni 17-aastastel lastel ja noorukitel, kelle ravivastus tavapärasele ravile, sh kortikosteroididele ja 6-merkaptopuriinile (6-MP) või asatiopriinile (AZA) on ebapiisav, või juhul, kui sellise ravi suhtes esineb talumatus või vastunäidustus.

### Anküloseeriv spondüliit

Flixabi on näidustatud raske, aktiivse anküloseeriva spondüliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus tavapärasele ravile on ebapiisav.

### Psoriaatiline artriit

Flixabi on näidustatud aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanud patsientidel, kui ravivastus eelnenud HMR-ravile on ebapiisav.

Flixabi't tuleks manustada:

- kombinatsioonis metotreksaadiga
- või ainuravimina patsientidel, kellel esineb metotreksaadi talumatus või metotreksaat on vastunäidustatud.

Infliksimabi puhul on täheldatud füüsilise funktsiooni paranemist psoriaatilise artriidiga patsientidel ning röntgenoloogiliselt on näidatud perifeerset liigesekahjustuste progresseerumise aeglustumist haiguse polüartikulaarsete sümmeetriliste alatüüpidega patsientidel (vt lõik 5.1).

### Psoriaas

Flixabi on näidustatud keskmise kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel muu süsteemse raviga, sh tsüklosporiini, metotreksaadi või psoraleeni ja ultraviolet-A kiirgusega (PUVA), ei saavutatud ravivastust, ravi on vastunäidustatud või talumatu (vt lõik 5.1).

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Ravi Flixabi'ga tohib alustada ning teostada reumatoidartriidi, põletikuliste soolehaiguste, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artriidi või psoriaasi diagnoosimise- ja ravikogemusega spetsialisti järelevalve all. Flixabi't tuleb manustada intravenoosselt. Flixabi infusioone võivad teostada kvalifitseeritud tervishoiutöötajad, kes on saanud väljaõppe võimalike infusiooniga seotud probleemide osas. Patsientidele, keda ravitakse Flixabi'ga, peab andma pakendi infolehe ja patsiendi meeldetuletuskaardi.

Flixabi'ga ravi ajal tuleb optimiseerida teisi samaaegseid raviseid, sh kortikosteroidid ja immunosupressiivne ravi.

### Annustamine

*Täiskasvanud ( $\geq 18$  aastat)*

#### Reumatoidartriit

3 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosse infusioonina. Kordusinfusioonid annusega 3 mg/kg kehakaalu kohta 2 ja 6 nädalat pärast esimest infusiooni ning edaspidi iga 8 nädala järel.

Flixabi't tuleb manustada samaaegselt metotreksaadiga.

Olemasolevad andmed näitavad, et tavaliselt saavutatakse kliiniline ravivastus 12 ravinädala jooksul. Kui patsiendi ravivastus on ebapiisav või see kaob pärast nimetatud ajaperioodi, võib kaaluda annuse astmelist suurendamist ligikaudu 1,5 mg/kg kehakaalu kohta kuni maksimumini 7,5 mg/kg kehakaalu kohta iga 8 nädala järel. Alternatiivse võimalusena võib kaaluda annuse 3 mg/kg kehakaalu kohta manustamist iga 4 nädala järel. Kui piisav ravivastus on saavutatud, tuleb patsientide ravi valitud annuse või annuse sagedusega jätkata. Kui esimese 12 ravinädala jooksul või pärast annuse kohandamist ei ole terapeutilist efekti ilmnenu, tuleb sellistel patsientidel ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

#### Mõõdukas kuni raske Crohni tõve aktiivne vorm

5 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosse infusioonina, millele järgneb lisainfusioon 5 mg/kg kehakaalu kohta 2 nädalat pärast esimest infusiooni. Kui patsient ei reageeri ravile pärast 2 annust, ravi infliksimabiga ei jätkata. Olemasolevad andmed ei toeta edasist ravi infliksimabiga, kui patsiendid ei ole alates esimesest infusioonist 6 nädala jooksul ravile reageerinud.

Ravile reageerivate patsientide jaoks on ravi jätkamiseks erinevad strateegiad:

- Säilitusravi: kordusinfusioon annusega 5 mg/kg kehakaalu kohta 6 nädalat pärast esimest ravimi manustamist ning edaspidi iga 8 nädala järel; või
- Kordusravi: infusioon annusega 5 mg/kg kehakaalu kohta, kui haiguse sümptomid taastekivad (vt “kordusravi” allpool ja lõik 4.4).

Kuigi võrdlusandmed puuduvad, näitavad piiratud andmed patsientide kohta, kellel algselt saavutati ravivastus annuse 5 mg/kg kehakaalu kohta manustamise järgselt, kuid hiljem see kadus, et mõnede patsientide puhul võib ravivastus taastuda annuse suurendamisel (vt lõik 5.1). Ravi jätkamist tuleb hoolikalt kaaluda patsientidel, kellel annuse kohandamise järgselt terapeutilist efekti ei ilmne.

#### Fistulitega Crohni tõve aktiivne vorm

5 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosse infusioonina. Infusiooni korratakse annusega 5 mg/kg kehakaalu kohta 2 ja 6 nädalat pärast esimest ravimi manustamist. Ravi infliksimabiga ei jätkata, kui patsient ei ole pärast 3 annust ravile reageerinud.

Kui patsient reageerib ravile, jätkatakse ravi järgmiste alternatiivsete strateegiatega kohaselt:

- Säilitusravi: kordusinfusioonid annusega 5 mg/kg kehakaalu kohta iga 8 nädala järel; või
- Kordusravi: infusioon annusega 5 mg/kg kehakaalu kohta, kui haiguse sümptomid taastekivad, ning seejärel infusioonid annusega 5 mg/kg kehakaalu kohta iga 8 nädala järel (vt “kordusravi” allpool ja lõik 4.4).

Kuigi võrdlusandmed puuduvad, näitavad piiratud andmed patsientide kohta, kellel algselt saavutati ravivastus annuse 5 mg/kg kehakaalu kohta manustamise järgselt, kuid hiljem see kadus, et mõnede patsientide puhul võib ravivastus taastuda annuse suurendamisel (vt lõik 5.1). Ravi jätkamist tuleb hoolikalt kaaluda patsientidel, kellel annuse kohandamise järgselt terapeutilist efekti ei ilmne.

Crohni tõve puhul on haiguse sümptomite taastekke puhune kordusravi kogemus vähene ja ravi jätkamisele alternatiivsete strateegiatega kasu/riski võrdlusandmed puuduvad.

#### Haavandiline koliit

5 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosse infusioonina. Kordusinfusioonid annusega 5 mg/kg kehakaalu kohta 2 ja 6 nädalat pärast esimest infusiooni ning edaspidi iga 8 nädala järel.

Olemasolevad andmed näitavad, et kliiniline ravivastus saavutatakse tavaliselt 14 ravinädala jooksul, s.o. pärast 3. annust. Kui selle aja jooksul ei ole terapeutilist efekti ilmnenu, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda.

#### Anküloseeriv spondüliit

5 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosse infusioonina. Kordusinfusioonid annusega 5 mg/kg kehakaalu kohta 2 ja 6 nädalat pärast esimest infusiooni ning edaspidi iga 6 kuni 8 nädala järel. Kui patsient ei reageeri ravile esimese 6 nädala jooksul (s.o. pärast kahte annust), ravi infliksimabiga ei jätkata.

### Psoriaatiline artriit

5 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosse infusioonina. Kordusinfusioonid annusega 5 mg/kg kehakaalu kohta 2 ja 6 nädalat pärast esimest infusiooni ning edaspidi iga 8 nädala järel.

### Psoriaas

5 mg/kg kehakaalu kohta manustada intravenoosse infusioonina, seejärel lisaannused 5 mg/kg kehakaalu kohta 2 ja 6 nädalat pärast esimest infusiooni ning iga 8 nädala järel pärast seda. Kui patsient ei reageeri ravile 14 nädala jooksul (ehk pärast 4. annust), ravi infliksimabiga ei jätkata.

### Crohni tõve ja reumatoidartriidi kordusravi

Kui haigussümptomid korduvad, võib infliksimabi uuesti manustada 16 nädala jooksul pärast viimast annust. Kliinilistes uuringutes on aeg-ajalt esinenud hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioone ning need on ilmnunud vähem kui 1 aastase infliksimabivaba perioodi järel (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Kordusravi ohutus ja efektiivsus pärast 16-nädalast infliksimabivaba perioodi ei ole teada. See kehtib nii Crohni tõve kui reumatoidartriidi patsientide puhul.

### Haavandilise koliidi kordusravi

Kordusravi ohutus ja efektiivsus teisiti kui 8-nädalaste intervallidega ei ole tõestatud (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

### Anküloseeriva spondüliidi kordusravi

Kordusravi ohutus ja efektiivsus teisiti kui 6- kuni 8-nädalaste intervallidega ei ole tõestatud (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

### Psoriaatilise artriidi kordusravi

Kordusravi ohutus ja efektiivsus teisiti kui 8-nädalaste intervallidega ei ole tõestatud (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

### Psoriaasi kordusravi

Piiratud kogemused psoriaasi kordusravis ühekordse infliksimabi annusega 20 nädalat kestnud pausi järel näitavad, et ravimi tõhusus on vähenenud ning kergete ja keskmise raskusega infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus on ravimi manustamise põhirežiimiga võrreldes suurenenud (vt lõik 5.1).

Piiratud kogemus haiguse ägenemise järgest kordusravist reinduktsiooni režiimiga näitab infusiooniga seotud reaktsioonide, sh tõsiste infusiooniga seotud reaktsioonide suuremat esinemissagedust võrreldes 8-nädalase säilitusraviga (vt lõik 4.8).

### Kordusravi kõigil näidustustel

Säilitusravi katkestamise ning ravi taasalustamise vajaduse korral ei ole soovitatav reinduktsiooni režiimi kasutada (vt lõik 4.8). Sellises situatsioonis tuleb ravi infliksimabiga taasalustada üksikannusega järgides ülalpool kirjeldatud säilitusannuse soovitusi.

### Patsientide erirühmad

#### *Eakad*

Eakatel patsientidel ei ole spetsiifilisi uuringuid infliksimabiga läbi viidud. Kliinilistes uuringutes ei täheldatud suuri vanusega seotud erinevusi kliirensi ja jaotusruumala osas. Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2). Lisainformatsiooni infliksimabi kasutamise ohutuse kohta eakatel patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

#### *Neeru- ja/või maksakahjustus*

Infliksimabi ei ole selles patsientide populatsioonis uuritud. Annustamissoovitusi ei saa anda (vt lõik 5.2).

## *Lapsed*

### *Crohni tõbi (6 kuni 17-aastased)*

5 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosse infusioonina, kordusinfusioonid annusega 5 mg/kg kehakaalu kohta 2 ja 6 nädalat pärast esimest infusiooni ning edaspidi iga 8 nädala järel. Olemasolevad andmed ei toeta edasist ravi infliksimabiga neil lastel ja noorukitel, kellel esimese 10 nädala jooksul ravivastust ei saavutata (vt lõik 5.1).

Mõned patsiendid vajavad püsiva kliinilise ravivastuse saamiseks lühemat ajavahemikku infusioonide vahel, samas kui teistel võib pikem infusioonide vaheline ajavahemik olla piisav. Patsientidel, kellel on lühendatud annustamiste vahele jäävat ajavahemikku vähem kui 8 nädalale, võib olla suurem risk kõrvaltoimete tekkeks. Hoolikalt tuleb läbi mõelda raviga jätkamine lühendatud ajavahemikega patsientidel, kellel pärast annustamiste vahele jääva ajavahemiku muutmist ei ilmne täiendavat raviga seotud kasu.

Infliksimabi ohutust ja efektiivsust alla 6-aastastel Crohni tõvega lastel ei ole uuritud. Antud hetkel teadaolevad farmakokineetilised andmed on esitatud lõigus 5.2, aga soovitusi annustamise kohta alla 6-aastastel lastel ei ole võimalik anda.

### *Haavandiline koliit (6- kuni 17-aastased)*

5 mg/kg kehakaalu kohta intravenoosse infusioonina, kordusinfusioonid annusega 5 mg/kg kehakaalu kohta 2 ja 6 nädalat pärast esimest infusiooni ning edaspidi iga 8 nädala järel. Olemasolevad andmed ei toeta edasist ravi infliksimabiga neil lastel ja noorukitel, kellel esimese 8 nädala jooksul ravivastust ei saavutata (vt lõik 5.1).

Infliksimabi ohutust ja efektiivsust alla 6-aastastel haavandilise koliidiga lastel ei ole uuritud. Antud hetkel teadaolevad farmakokineetilised andmed on esitatud lõigus 5.2, aga soovitusi annustamise kohta alla 6-aastastel lastel ei ole võimalik anda.

### *Psoriaas*

Infliksimabi ohutus ja efektiivsus psoriaasi näidustusel lastel ja noorukitel alla 18 eluaasta ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

### *Juveniilne idiopaatiline artriit, psoriaatiline artriit ja anküloseeriv spondüliit*

Infliksimabi ohutus ja efektiivsus juveniilse idiopaatilise artriidi, psoriaatilise artriidi ja anküloseeriva spondüliidi näidustusel lastel ja noorukitel alla 18 eluaasta ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

### *Juveniilne reumatoidartriit*

Infliksimabi ohutus ja efektiivsus juveniilse reumatoidartriidi näidustusel lastel ja noorukitel alla 18 eluaasta ei ole veel tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

### *Manustamisviis*

Infliksimabi tuleb manustada intravenoosselt 2 tunni jooksul. Infliksimabi saanud patsiente tuleb infusioonijärgselt 1...2 tunni jooksul jälgida võimaliku ägeda infusiooniga seotud reaktsiooni suhtes. Tagada esmaabivahendite (nagu adrenaliin, antihistamiinid, kortikosteroidid ja kunstlik ventilatsioon) olemasolu. Et vähendada seoses infusiooniga tekkida võivate reaktsioonide riski, võib patsiente eelnevalt ravida antihistamiini, hüdrokortisooni ja/või paratsetamooliga ning infusioonikiirust võib vähendada, eriti kui patsientidel on varem esinenud infusiooniga seotud reaktsioone (vt lõik 4.4).

### *Lühendatud infusioonid täiskasvanutel kõigi näidustuste korral*

Hoolikalt valitud täiskasvanud patsientide puhul, kes on hästi talunud vähemalt 3 esimest 2-tunnist infliksimabi infusiooni (induktsioonifaas) ja kes saavad säilitusravi, võib kaaluda järgnevat infusioonide manustamist mitte vähem kui 1-tunnise perioodi jooksul. Kui lühendatud infusioonide tõttu tekib infusiooniga seotud reaktsioon, võib kaaluda ravi jätkamise korral edaspidi infusioonikiiruse

aeglustamist. Lühendatud infusioonide kasutamist annuste > 6 mg/kg kehakaalu kohta puhul ei ole uuritud (vt lõik 4.8).

Ravimpreparaadi ettevalmistamise ja manustamise juhised vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine, teiste hiirevalkude või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Tuberkuloos ja teised ägedad infektsioonid, nt sepsis, abstsess ja oportunistlikud infektsioonid (vt lõik 4.4).

Mõõdukas või raske südamepuudulikkus (NYHA klass III/IV) (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

#### Infusiooniga seotud reaktsioonid ja ülitundlikkus

Infliksimabi kasutamisel võib tekkida äge infusiooniga seotud reaktsioon, kaasa arvatud anafülaktiline šokk, ja hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioon (vt lõik 4.8).

Äge infusiooniga seotud reaktsioon, kaasa arvatud anafülaktiline reaktsioon, ilmneb mõne sekundi või mõne tunni jooksul alates infusiooni algusest. Ägeda infusiooniga seotud reaktsiooni tekkimisel tuleb infusioon kohe katkestada. Tagada esmaabivahendite (nagu adrenaliin, antihistamiinid, kortikosteroidid ja kunstlik ventilatsioon) olemasolu. Patsientidele võib kergete ja mööduvate reaktsioonide vältimiseks ennetavalt manustada näiteks antihistamiini, hüdrokortisooni ja/või paratsetamooli.

Võivad tekkida infliksimabivastased antikehad, mis on seotud infusiooniga seotud reaktsioonide sagenemisega. Raske allergiline reaktsioon moodustas väikese osa infusiooniga seotud reaktsioonidest. Täheldatud on ka seost infliksimabivastaste antikehade tekke ja ravivastuse kestvuse vähenemise vahel. Samaaegne immunomodulaatorite manustamine vähendas infliksimabivastaste antikehade teket ja vähendas infusiooniga seotud reaktsioonide sagedust. Samaaegse immunomoduleeriva ravi toime oli parem episoodilist ravi saavatel patsientidel kui säilitusravi patsientidel. Patsientidel, kes katkestavad immunosupressantide võtmise enne infliksimabravi või ravi ajal, on nende antikehade tekke tõenäosus suurem. Seerumis ei ole infliksimabi antikehad alati määratavad. Tõsiste reaktsioonide ilmnemisel tuleb rakendada sümptomaatilist ravi ja sellisel juhul ei tohi infliksimabi infusioone edaspidi manustada (vt lõik 4.8).

Kliinilistes uuringutes on täheldatud hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioone. Olemasolevate andmete alusel suureneb risk hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks infliksimabivaba intervalli pikenedes. Hilist tüüpi kõrvaltoimete ilmnemisel tuleb patsientidele soovitada kohe pöörduda arsti poole (vt lõik 4.8). Kui patsient saab kordusravi pärast pikka ravivaba perioodi, tuleb teda hiliste ülitundlikkusreaktsioonide suhtes hoolikalt jälgida.

#### Infektsioonid

Enne ravi alustamist infliksimabiga, selle ajal ning pärast ravi lõppu tuleb patsiente kontrollida infektsioonide, k.a tuberkuloosi või teiste raskete infektsioonide suhtes, nagu sepsis, abstsessid ja oportunistlikud infektsioonid. Kuna infliksimabi eliminatsioon võib kesta kuni 6 kuud, peab patsiendi jälgimine toimuma kogu selle perioodi vältel. Ravi infliksimabiga ei tohi jätkata raske infektsiooni või sepsise ilmnemisel.

Ettevaatlik tuleb olla infliksimabi määramisel patsientidele, kellel esineb krooniline infektsioon või kellel on anamneesis taastekkinud infektsioonid, sealhulgas samaaegne immunosupressiivne ravi. Patsiente tuleb vastavalt teavitada ning vältida võimalikke infektsiooniriske.

Tuumorinekroosifaktor alfa ( $TNF_{\alpha}$ ) toimib põletiku vahendajana ja moduleerib rakulist immuunvastust. Uuringud näitavad, et  $TNF_{\alpha}$  on vajalik rakusisestest infektsioonidest vabanemiseks. Kliiniline kogemus näitab, et mõnedel infliksimabi saanud patsientidel on organismi kaitsereaktsioon infektsioonide vastu nõrgenenud.

Peab tähelepanu juhtima, et  $TNF_{\alpha}$  supressioon võib varjata infektsiooni sümptomeid, nt palavikku. Raskete infektsioonide atüüpilise kliinilise pildi ning harva esinevate ja ebatavaliste infektsioonide tüüpilise kliinilise pildi varane äratundmine on õigeaegse diagnoosi ning ravi määramise seisukohalt kriitilise tähtsusega.

$TNF$ -blokaatoreid võtavad patsiendid on palju vastuvõtlikumad tõsiste infektsioonide suhtes. Infliksimabiga ravitud patsientidel on täheldatud tuberkuloosi, mükobakteriaalseid infektsioone, bakteriaalseid infektsioone, sh sepsist ning pneumooniat, invasiivseid seen-, viirus- ning teisi oportunistlikke infektsioone. Mõned nendest infektsioonidest on lõppenud surmaga; kõige sagedamini teatatud oportunistlike infektsioonide hulka suremusmääraga  $> 5\%$  kuuluvad aspergilloos, kandidiaas, listerioos ja pneumotsüstoos.

Patsiente, kellel tekib ravi ajal infliksimabiga uus infektsioon, peab hoolikalt jälgima ja nad peavad läbima täieliku diagnostilise hindamise. Kui patsiendil tekib uus tõsine infektsioon või sepsis, tuleb infliksimabi manustamine katkestada ja alustada sobivat antimikroobset või seentevastast ravi, kuni infektsioon on saadud kontrolli alla.

#### *Tuberkuloos*

Infliksimabi saanud patsientidel on teatatud aktiivse tuberkuloosi juhtudest. Tähelepanu tuleb pöörata sellele, et enamikul nendest juhtudest oli tuberkuloos ekstrapulmonaalne, väljendudes kas lokaalse või üldise haigusena.

Enne ravi alustamist infliksimabiga peab kõiki patsiente uurima nii aktiivse kui mitteaktiivse (latentse) tuberkuloosi suhtes. Tuleb võtta üksikasjalik anamnees, mis peab sisaldama kirjeldust patsiendi tuberkuloosi kulust või varasematest võimalikest tuberkuloosikontaktidest ja eelnevast ja/või hetkel toimuvast immunosupressiivsest ravist. Kõikidele patsientidele tuleb teha vastavad sõeltestid (nt tuberkuliini nahatest, rindkere röntgen ja/või gammainterferooni vabanemise test) (siia võivad lisanduda kohalikud soovitused). Nende testide läbiviimine on soovitatav kanda patsiendi meeldetuletuskaardile. Tuleb silmas pidada, et rasketel haigetel või immunokomprimeeritud patsientidel võivad tuberkuliini nahatestid anda valenegatiivseid tulemusi.

Kui on diagnoositud aktiivne tuberkuloos, ei tohi ravi infliksimabiga alustada (vt lõik 4.3).

Latentse tuberkuloosi kahtluse korral tuleb konsulteerida tuberkuloosi ravikogemusega spetsialistiga. Kõikide järgnevalt kirjeldatud juhtude puhul tuleb väga hoolikalt kaaluda infliksimabiga ravimise kasu ja riski suhet.

Mitteaktiivse (latentse) tuberkuloosi diagnoosimise korral peab enne infliksimabiga ravi alustamist alustama latentse tuberkuloosi raviga (kooskõlas kohalike soovitustega).

Patsientidel, kellel esinevad mitmed olulised tuberkuloosi riskifaktorid, kuid latentse tuberkuloosi test on negatiivne, tuleb enne ravi alustamist infliksimabiga kaaluda tuberkuloosivastase ravi rakendamist.

Tuberkuloosivastase ravi rakendamist tuleb kaaluda enne ravi alustamist infliksimabiga ka neil patsientidel, kellel on varasemalt esinenud latentset või aktiivset tuberkuloosi, kuid adekvaatse ravi kohta kinnitus puudub.

Infliksimabiga ravitud patsientidel on teatatud mõnedest aktiivse tuberkuloosi juhtudest latentse tuberkuloosi ravi ajal ja pärast seda.



Kõiki infliksimabiga ravitavaid patsiente peab teavitama vajadusest pöörduda arsti poole kui ravi ajal või pärast ravi ilmnevad tuberkuloosile viitavad haigusnähud (nt püsiv köha, kõhnumine/kaalu langus, väike palavik).

#### *Invasiivsed seeninfektsioonid*

Kui infliksimabiga ravitavatel patsientidel tekib tõsine süsteemne haigus, tuleb kahtlustada invasiivset seeninfektsiooni, nagu näiteks aspergilloos, kandidiaas, pneumotsüstoos, histoplasmoos, koktsidiodomükoos või blastomükoos, ning nende patsientide uurimisel tuleb varakult konsulteerida arstiga, kellel on teadmisi invasiivsete seeninfektsioonide diagnoosimisest ja ravist.

Invasiivsed seeninfektsioonid võivad esineda organismis pigem levinud, mitte lokaalse haigusena, ja mõnedel aktiivse infektsiooniga patsientidel võivad antigeeni ja antikeha testid olla negatiivsed. Diagnostilise uuringu käigus tuleb kaaluda sobiva empiirilise seeninfektsiooni ravi võimalust ning arvestada nii tõsise seeninfektsiooni kui ka seeninfektsiooni ravi riske.

Patsientidel, kes on elanud või reisinud regioonidesse, kus on endeemiliselt levinud invasiivsed seeninfektsioonid nagu histoplasmoos, koktsidiodomükoos või blastomükoos, tuleb enne ravi alustamist infliksimabiga hoolikalt hinnata infliksimabiga ravimise kasu ja riske.

#### *Crohni tõve fistulitega vorm*

Crohni tõve fistulitega vormi põdevatel patsientidel, kellel on ägedad mädased fistulid, ei tohi ravi infliksimabiga alustada enne kui on välistatud võimalik infektsioon, eriti abtsess (vt lõik 4.3).

#### B-hepatiidi (HBV) reaktivatsioon

Patsientidel, kes on kroonilised B-hepatiidi viiruskandjad, on ilmnenud TNF-antagonisti ning sh infliksimabi manustamise järgselt B-hepatiidi reaktivatsioon. Mõned juhud on lõppenud fataalselt.

Enne ravi alustamist infliksimabiga tuleb patsiente kontrollida HBV infektsiooni suhtes. HBV positiivsete patsientide osas on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravi kogemust omava arstiga. HBV viiruskandjaid, kes vajavad ravi infliksimabiga, tuleb hoolikalt jälgida aktiivse HBV infektsiooni tunnuste ja sümptomite suhtes ravi ajal ning mitu kuud pärast ravi lõppu. Puuduvad piisavad andmed HBV reaktivatsiooni vältiva ravi kohta patsientidel, kes on HBV viiruskandjad ning saavad antiviraalset ravi koos TNF-antagonistiga. Patsientidel, kellel ilmneb HBV reaktivatsioon, tuleb ravi infliksimabiga katkestada ning alustada tõhusat antiviraalset ravi koos sobiliku toetava raviga.

#### Hepatobiliaarsed kõrvaltoimed

Infliksimabi turuletulekujärgselt on täheldatud kollatõbe ning mitte-infektsioosset hepatiiti, mõnedel juhtudel autoimmuunse hepatiidi tunnustega. Maksapuudulikkus on üksikjuhtudel viinud maksa transplantatsioonini või lõppenud surmaga. Patsiente, kellel esineb maksa düsfunktsioonile viitavaid sümptomeid, tuleb maksakahjustuse väljaselgitamiseks uurida. Juhul, kui ilmneb kollatõbi ja/või ALAT tõuseb  $\geq 5$  korda üle normi ülemise piiri, tuleb ravi infliksimabiga katkestada ning uurida põhjalikult kõrvalkalde tekke põhjusi.

#### TNF-alfa inhibiitori ja anakinra samaaegne manustamine

Kliinilistes uuringutes on anakinra ja TNF $\alpha$  inhibiitori etanertsepti samaaegsel manustamisel esinenud raskeid infektsioone ja neutropeeniat, kusjuures kliinilist kasu võrreldes etanertsepti monoterapiaga ei täheldatud. Etanertsepti ja anakinra kombinatsioonraviga esinenud kõrvaltoimete olemus viitab võimalusele, et samasugune toksilisus võib ilmned ka anakinra ja teiste TNF $\alpha$  inhibiitorite kombineerimisel. Seetõttu ei ole infliksimabi ja anakinra kombineerimine soovitatav.

#### TNF-alfa inhibiitori ja abatsepti samaaegne manustamine

Kliinilistes uuringutes oli TNF-antagonistide ja abatsepti samaaegne manustamine ilma suurenenud kliinilise kasuta ja seotud infektsioonide, sh tõsiste infektsioonide suurenenud riskiga, võrreldes TNF-antagonistide kasutamisel ainuravimina. Infliksimabi ja abatsepti kombineerimine ei ole soovitatav.

### Samaaegne manustamine koos teiste bioloogiliste preparaatidega

Infliksimabi samaaegse kasutamise kohta koos teiste bioloogiliste preparaatidega, mida kasutatakse samade seisundite raviks kui infliksimabigi, on ebapiisavalt teavet. Infliksimabi samaaegset kasutamist koos nende bioloogiliste preparaatidega ei soovitata infektsiooni võimaliku tekkeriski suurenemise ja teiste võimalike farmakoloogiliste koostoimete tõttu.

### Bioloogiliste HMR-ide vahetamine

Üleminekul ühelt bioloogiliselt ravimilt teisele tuleb olla hoolikas ja jätkata patsientide jälgimist, sest kattuv bioloogiline aktiivsus võib veelgi suurendada kõrvaltoimete, sh infektsioonide riski.

### Vaktsineerimine

Kui võimalik, on patsientidel soovitatav teha ära kõik plaanipärased vaktsineerimised vastavalt kehtivale vaktsineerimiskavale enne ravi alustamist infliksimabiga. Infliksimabiga ravi saavatele patsientidele võib vaktsiine manustada, välja arvatud elusvaktsiine (vt lõigud 4.5 ja 4.6).

Uuringus ASPIRE osalenud 90 reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendi alarühmas saavutati igas raviharus (metotreksaat pluss: platseebo [n = 17], infliksimab 3 mg/kg [n = 27] või infliksimaab 6 mg/kg [n = 46]) võrreldaval osakaalul patsientidest polüvalentse pneumokokkvaktsiini tiitrite efektiivne kahekordne tõus, mis näitab, et infliksimaab ei häiri T-rakkudest sõltumatut humoraalset immuunvastust. Kirjanduses avaldatud uuringuandmed erinevatel näidustustel kasutamise kohta (nt reumatoidartriit, psoriaas, Crohni tõbi) viitavad aga, et mitte-elusvaktsiinide manustamine TNF-vastaste ravimite (sh infliksimaab) kasutamise ajal võib põhjustada madalamat immuunvastust võrreldes patsientidega, kes TNF-vastast ravi ei saa.

### Elusvaktsiinid/terapeutilised nakkusetekitajad

Andmeid on piiratud elusvaktsiiniga vaktsineerimise reaktsiooni või elusvaktsiinidega sekundaarselt ülekantud infektsioonide kohta anti-TNF ravi saavatel patsientidel. Elusvaktsiinide kasutamine võib põhjustada kliinilisi infektsioone, sh levivaid infektsioone. Elusvaktsiinide manustamine samaaegselt infliksimabiga ei ole soovitatav.

### Imiku üsasisene kokkupuude ravimiga

Imikutel, kes üsasiseselt on infliksimabiga kokku puutunud, on sünnijärgse BCG-vaktsiini manustamise järgselt esinenud Bacillus Calmette-Guérini (BCG) dissemineerunud infektsioonist tingitud surmajuhtumeid. Enne üsasiseselt infliksimabiga kokkupuutunud imikutele elusvaktsiinide manustamist on soovitatav oodata vähemalt kaksteist kuud. Kui infliksimabi tase imiku seerumis ei ole määratav või kui infliksimabi manustati ainult raseduse esimesel trimestril, võib kaaluda elusvaktsiini manustamist sellest ajahetkest varem tingimusel, et konkreetne laps saab selget kliinilist kasu (vt lõik 4.6).

### Imiku kokkupuude ravimiga rinnapiima kaudu

Elusvaktsiini ei ole soovitatav manustada rinnaga toidetavale imikule sel ajal, kui ema saab ravi infliksimabiga, välja arvatud juhul, kui infliksimabi sisaldus imiku seerumis ei ole määratav (vt lõik 4.6).

### Terapeutilised nakkusetekitajad

Terapeutiliste nakkusetekitajate, nagu nõrgestatud elusbakterite, muud kasutusotstarbed (nt BCG põiesisene instillatsioon vähi raviks) võivad põhjustada kliinilisi infektsioone, sh levinud infektsioone. Soovitatav on terapeutilisi nakkusetekitajaid samaaegselt infliksimabiga mitte manustada.

## Autoimmuunsusprotsessid

TNF<sub>α</sub> toime vähenemine anti-TNF-ravi tõttu võib põhjustada autoimmuunsusprotsesside käivitumise. Kui patsiendil tekib infliksimabiga ravimise tagajärjel luupusesarnane sündroom ja kaheaheelalise DNA antikehade test on positiivne, tuleb edasine ravi infliksimabiga katkestada (vt lõik 4.8).

## Neuroloogilised kõrvaltoimed

TNF-blokaatorite, sh infliksimabi, kasutamist on seostatud kesknärvisüsteemi demüeliniseerivate haiguste, sh *sclerosis multiplex*'i ning perifeersete demüeliniseerivate haiguste, sealhulgas Guillain-Barré'i sündroomi kliiniliste sümptomite tekke või halvenemise ja/või röntgenoloogilise leiu halvenemisega. Anti-TNF ravi võimalikku kasu ja kahju on soovitatav hoolikalt hinnata ravi infliksimabiga määramisel patsientidele, kellel on varem esinenud või hiljuti ilmnenuid kesknärvisüsteemi demüeliniseeruv haigus. Selliste haiguste ilmnemisel tuleb kaaluda ravi katkestamist infliksimabiga.

## Pahaloomulised ja lümfoproliferatiivsed haigused

TNF-blokeerivate ainete kontrollitud kliinilistes uuringutes leiti, et TNF-blokaatorit saanud patsientidel esines sagedamini maliigusi ning sealhulgas lümfoomi juhtumeid kui kontrollrühma patsientidel. Infliksimabiga kõikidel heakskiidetud näidustustel läbiviidud kliiniliste uuringute käigus oli lümfoomi esinemissagedus infliksimabravi saanud patsientide seas küll kõrgem kui üldpopulatsioonis, kuid lümfoomi esines siiski harva. TNF-i antagonistidega ravitud patsientidel on turuletulekujärgselt teatatud leukeemia juhtudest. Pikaajalise, väga aktiivse põletikulise haigusega reumatoidartriidi patsientidel on haigusest tingituna suurenenud oht lümfoomi ja leukeemia tekkeks, mis raskendab võimaliku riski hindamist.

Infliksimabi eksperimentaalses kliinilises uuringus täheldati infliksimabi kasutamisel keskmise raskusega või raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel pahaloomuliste kasvajatate sagedasemat esinemist võrreldes kontrollpatsientidega. Kõik uuritud patsiendid olid kroonilised suitsetajad.

Ettevaatusega tuleb ravi määrata patsientidele, kellel esineb kroonilise suitsetamise tõttu suurem pahaloomuliste kasvajatate tekkerisk.

Praeguste teadmiste kohaselt ei saa TNF-blokaatoriga ravi saavatel patsientidel lümfoomi või teiste pahaloomuliste kasvajatate tekke ohtu välistada (vt lõik 4.8). Ettevaatlik tuleb olla juhul, kui kaalutakse TNF-blokeerivat ravi patsientidel, kellel on anamneesis pahaloomuline kasvaja või kui kaalutakse jätkuravi patsientidel, kellel on väljakujunenud pahaloomuline kasvaja.

Samuti tuleb ettevaatlik olla nende psoriaasiga patsientide ravimisel, kellel on anamneesis ulatuslik immunosupressioonravi või pikaajaline PUVA-ravi.

TNF-i blokeerivate ravimitega, sealhulgas infliksimabiga (ravi alustamine ≤ 18-aastastel) ravitud laste, noorukite ja noorte täiskasvanute (kuni 22-aastaste) hulgas on turuletulekujärgselt teatatud pahaloomulistest kasvajatest, milledest mõned on lõppenud surmaga. Ligikaudu pooled juhtudest olid lümfoomid. Teistel juhtudel oli tegu erinevate pahaloomuliste kasvajatega ja sealhulgas harva esinevad immunosupressiooniga seotud pahaloomulised kasvajad. Ei saa välistada pahaloomuliste kasvajatate tekkimise riski TNF-i blokaatoritega ravitud patsientidel.

Turuletulekujärgselt on teatatud hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi (HSTCL – *hepatosplenic T-cell lymphoma*) juhtudest patsientidel, kes on saanud ravi TNF-blokaatoritega, sh infliksimabiga. See harvaesinev T-rakulise lümfoomi vorm on väga agressiivse kuluga ning üldjuhul fataalne. Peaaegu kõiki patsiente oli ravitud AZA või 6-MP-ga samal ajal või vahetult enne ravi TNF-blokaatoriga. Enamik infliksimabi juhtudest on esinenud Crohni tõvega või haavandilise koliidiga patsientidel ja enamikust neist teatati noorukitel või noortel meessoost täiskasvanutel. Potentsiaalset riski AZA või 6-MP ja infliksimabi kombinatsiooniga tuleb hoolikalt kaaluda. Ravi infliksimabiga saavatel patsientidel ei saa välistada hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi tekkeriski (vt lõik 4.8).

Tuumorinekroosifaktori inhibiitoriga, sh infliksimabiga, ravi saanud patsientidel on teatatud melanoomist ja Merkeli raku kartsinoomist (vt lõik 4.8). Perioodiline naha ülevaatus on soovitatav, eriti nahakasvaja riskiteguritega patsientidel.

Rootsi riiklikust tervishoiuregistrist saadud andmete põhjal tehtud populatsiooni retrospektiivse kohortuuringu käigus täheldati emakakaelavähi esinemuse suurenemist reumatoidartriidiga naistel, kes said infliksimabi, võrreldes üldpopulatsiooniga või naistega, kes ei olnud bioloogilist ravi saanud; arvestusse kuulusid ka üle 60-aastased. Infliksimabiga ravitud naistel peab regulaarne skriining jätkuma, sh neil, kelle vanus on üle 60 aasta.

Kõiki haavandilise koliidiga patsiente, kellel esineb suurenenud risk düsplaasiate või käärsoole kartsinoomi arenguks (näiteks patsiendid, kellel esineb pikaajaline haavandiline koliit või primaarne skleroseeruv kolangiit), või kellel on varem esinenud düsplaasia või käärsoole kartsinoom, tuleb enne ravi alustamist ning kogu haiguse vältel regulaarsete intervallidega testida düsplaasia arengu suhtes. Siia hulka kuuluvad kolonoskoopia ning biopsiad kooskõlas kohalike soovitustega. Olemasolevad andmed ei näita, et infliksimab-ravi mõjutaks düsplaasia või käärsoole vähi tekkeriski.

Kuna võimalik suurenenud risk vähi arenguks esmaselt diagnoositud düsplaasiaga patsientidel, kes saavad infliksimabravi, ei ole kindlaks tehtud, peab arst ravi jätkamisel hoolikalt kaaluma individuaalset riski-kasu vahekorda eraldi iga patsiendi puhul.

### Südamepuudulikkus

Kerge südamepuudulikkusega (NYHA klass I/II) patsientidel peab infliksimabi kasutama ettevaatlikult. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja südamepuudulikkuse uute sümptomite ilmnemisel või seisundi halvenemisel ravi infliksimabiga katkestada (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

### Hematoloogilised reaktsioonid

TNF-i blokaatoreid, kaasa arvatud infliksimabi, saavatel patsientidel on teatatud pantsütopeeniast, leukopeeniast, neutropeeniast ja trombotsütopeeniast. Kõigile patsientidele peab soovitama, et nad otsiksid vältimatut meditsiinilist abi, kui neil kujunevad vere düskraasiale viitavad nähud ja sümptomid (nt püsiv palavik, verevalumid, verejooksud, kahvatus). Patsientidel, kellel on tuvastatud olulised hematoloogilised kõrvalekalded, tuleb kaaluda ravi katkestamist infliksimabiga.

### Muud hoiatused

Vähe on teada infliksimabiga ravi ohutusest patsientidel, kellel on teostatud kirurgilisi operatsioone, sh artroplastikat. Kui kavandatakse kirurgilist operatsiooni, peab arvestama infliksimabi pika poolväärtusajaga. Patsienti, kes vajab infliksimabiga ravi ajal operatsiooni, peab jälgima infektsioonide suhtes ja rakendama ettevaatusabinõusid.

Crohni tõve ravile mitte-allumine võib viidata tugevate fibrootiliste soolestriktuuride olemasolule, mis võivad vajada kirurgilist ravi. Puuduvad tõendid, mis viitaksid, et infliksimab põhjustaks fibrootiliste soolestriktuuride teket või raskendaks nende olukorda.

### Eirirühmad

#### *Eakad*

Tõsiste infektsioonide esinemissagedus infliksimabiga ravi saavatel 65-aastastel ning vanematel patsientidel oli suurem kui alla 65-aastastel patsientidel. Mõned neist infektsioonidest lõppesid surmaga. Eakate ravimisel tuleb erilist tähelepanu pöörata infektsioonide tekkimise riskile (vt lõik 4.8).

## *Lapsed*

### Infektsioonid

Kliinilistes uuringutes on infektsioonide esinemist täheldatud lastel rohkem kui täiskasvanutel (vt lõik 4.8).

### Vaktsineerimised

Lastel soovitatakse enne ravi alustamist infliksimabiga teha võimaluse korral ära kõik vaktsineerimised vastavalt kehtivatele vaktsineerimisjuhiste. Infliksimabiga ravi saavatele lastele tohib samaaegselt teha vaktsineerimisi, välja arvatud elusvaktsiinidega (vt lõigud 4.5 ja 4.6).

### Maliigsused ja lümfoproliferatiivsed haigused

TNF-i blokeerivate ravimitega (ravi alustamine  $\leq$  18-aastastel) ravitud laste, noorukite ja noorte täiskasvanute (kuni 22-aastaste) hulgas on olnud teateid (sh infliksimabi turuletulekujärgselt kogutud teated) pahaloomulistest kasvajatest, millest mõned on lõppenud surmaga. Ligikaudu pooled juhtudest olid lümfoomid. Teistel juhtudel oli tegu erinevate pahaloomuliste kasvajatega ja sealhulgas harva esinevad immunosupressiooniga seotud pahaloomulised kasvajad. Ei saa välistada pahaloomuliste kasvajate tekkimise riski TNF-i blokaatoritega ravitud lastel ja noorukitel.

Turuletulekujärgselt on teatatud hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi juhtudest patsientidel, kes on saanud ravi TNF-blokaatoritega, sh infliksimabiga. See harvaesinev T-rakulise lümfoomi vorm on väga agressiivse kuluga ning üldjuhul fataalne. Peaaegu kõiki patsiente oli ravitud AZA või 6-MP-ga samal ajal või vahetult enne ravi TNF-blokaatoriga. Enamik infliksimabi juhtudest on esinenud Crohni tõvega või haavandilise koliidiga patsientidel ja enamikust neist teatati noorukitel või noortel meessoost täiskasvanutel. Potentsiaalset riski AZA või 6-MP ja infliksimabi kombinatsiooniga tuleb hoolikalt kaaluda. Ravi infliksimabiga saavatel patsientidel ei saa välistada hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi tekkeriski (vt lõik 4.8).

### Flixabi sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”. Flixabi lahjendamiseks kasutatakse aga 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahust. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul (vt lõik 6.6).

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeid ei ole uuritud.

Reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi ja Crohni tõve patsientide puhul on viiteid, et samaaegne metotreksaadi ja teiste immunomodulaatorite kasutamine vähendab infliksimabivastaste antikehade moodustumist ja suurendab infliksimabi plasmakontsentratsiooni. Seerumist infliksimabi ja infliksimabivastaste antikehade määramiseks kasutatud analüüsimeetodite piiratuse tõttu on tulemused siiski ebaselged.

Kortikosteroidid nähtavasti infliksimabi farmakokineetikat kliiniliselt oluliselt ei mõjuta.

Infliksimabi kombineerimine teiste bioloogiliste preparaatidega (sh anakinra ja abatseptiga), mida kasutatakse samade seisundite ravimiseks kui infliksimabigi, ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Soovitatav on elusvaktsiine samaaegselt infliksimabiga mitte manustada. Lisaks on soovitatav, et imikutele, kes üsasiseselt infliksimabiga kokku puutusid, ei manustataks vähemalt 12 kuud pärast sünni elusvaktsiine. Kui infliksimabi tase imiku seerumis ei ole määratav või kui infliksimabi manustati ainult raseduse esimesel trimestril, võib kaaluda elusvaktsiini manustamist sellest ajahetkest varem tingimusel, et konkreetne laps saab selget kliinilist kasu (vt lõik 4.4).

Elusvaktsiini ei ole soovitatav manustada rinnaga toidetavale imikule sel ajal, kui ema saab ravi infliksimabiga, välja arvatud juhul, kui infliksimabi sisaldus imiku seerumis ei ole määratav (vt

lõigud 4.4 ja 4.6).

Soovitav on terapeutilisi nakkusetekitajaid samaaegselt infliksimabiga mitte manustada (vt lõik 4.4).

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad kaaluma efektiivse rasestumisvastase vahendi kasutamist rasestumise vältimiseks ja jätkama selle kasutamist vähemalt 6 kuud pärast viimast ravi infliksimabiga.

### Rasedus

Mõõdukas arv prospektiivselt jälgitud rasedusi, mille ajal kasutati infliksimabi ja mis lõppesid kinnitatud andmetel elussünniga, sh ligikaudu 1100 rasedust, kus infliksimabi kasutati raseduse esimese trimestri jooksul, ei näita vastsündinutel väärengute esinemissageduse suurenemist.

Põhja-Euroopa jälgimisuuringu andmetel täheldati suurenenud riski (OR; 95% CI; p-väärtus) järgmiste probleemide puhul: keiserlõige (1,50; 1,14...1,96; p = 0,0032), enneaegne sünnitus (1,48; 1,05...2,09; p = 0,024), gestatsioonivanuse kohta liiga väike kehamass (small for gestational age, SGA) (2,79; 1,54...5,04; p = 0,0007) ja madal sünnikaal (2,03; 1,41...2,94; p = 0,0002) naistel, kes kasutasid raseduse ajal infliksimabi (kas koos immunomoduleerivate ravimite/kortikosteroididega või ilma, 270 rasedust) võrreldes naistega, kes kasutasid ainult immunomoduleerivaid ravimeid ja/või kortikosteroide (6460 rasedust). Nende tulemuste puhul jääb ebaselgeks, millist võimalikku mõju avaldasid infliksimabi ekspositsioon ja/või olemasoleva haiguse raskus.

TNF-alfa inhibeerimise tõttu võib raseduse ajal manustatud infliksimab mõjutada vastsündinu normaalset immuunvastust. Hiirtel läbi viidud arengutoksilisuse uuringutes, kus kasutati analoogilist hiire TNF-alfa funktsionaalset aktiivsust selektiivselt inhibeerivat antikeha, ei leidunud tõendeid emale toksilise toime, embrüotoksilisuse või teratogeensuse kohta (vt lõik 5.3).

Olemasolev kliiniline kogemus on piiratud. Infliksimabi tohib raseduse ajal kasutada üksnes juhul kui see on selgelt vajalik.

Infliksimab läbib platsenta ja sünnijärgselt on olnud tuvastatav imikute vereseerumis kuni 12 kuud. Pärast kokkupuudet infliksimabiga üsasiseselt võib nende imikute infektsioonirisk olla suurem, sh on suurem ka risk raskete dissemineerunud ja fataalse lõpuga infektsioonide tekkeks. Üsasiseselt infliksimabiga kokku puutunud imikutele ei ole elusvaktsiinide (nt BCG-vaktsiin) manustamine soovitatav vähemalt 12 kuu jooksul pärast sündi (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Kui infliksimabi tase imiku seerumis ei ole määratav või kui infliksimabi manustati ainult raseduse esimesel trimestril, võib kaaluda elusvaktsiini manustamist sellest ajahetkest varem tingimusel, et konkreetne laps saab selget kliinilist kasu. Teatatud on ka agranulotsütoosi juhtudest (vt lõik 4.8).

### Imetamine

Avaldatud kirjandusallikatest saadud piiratud andmed viitavad sellele, et infliksimabi on leitud inimese rinnapiimas väikestes kontsentratsioonides, mis vastavad kuni 5%-le ema seerumikontsentratsioonidest. Samuti on infliksimabi leitud imiku seerumis pärast kokkupuudet infliksimabiga rinnapiima kaudu. Kuigi rinnaga toidetava imiku süsteemsed ekspositsioonid on eeldatavasti väikesed, sest infliksimab lagundatakse seedetraktis ulatuslikult, ei ole siiski soovitatav manustada elusvaktsiini rinnaga toidetavale imikule sel ajal, kui ema saab ravi infliksimabiga, välja arvatud juhtudel, kui infliksimabi sisaldus imiku seerumis ei ole määratav. Infliksimabi kasutamist imetamise ajal võib kaaluda.

### Fertiilsus

Prekliinilised andmed ei ole piisavad, et teha järeldusi infliksimabi toimete üle fertiilsusele ja üldisele reproduktiivsele funktsioonile (vt lõik 5.3).

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Flixabi mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, nt peeringlus, vertiigo (vt lõik 4.8).

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Ülemiste hingamisteede infektsioon oli kõige sagedasem kõrvaltoime, mida täheldati kliinilistes uuringutes ja mis esines 25,3%-l infliksimabi saanud patsientidest, võrreldes 16,5%-ga kontrollgrupi patsientidest. Kõige tõsisemad TNF-blokaatorite kasutamisega seotud kõrvaltoimed, millest on teatatud infliksimabi kasutamisel, on muu hulgas järgmised: B-viirushepatiidi viiruse (HBV) reaktivatsioon, südame paispuudulikkus (*congestive heart failure*, CHF), tõsised infektsioonid (sh sepsis, oportunistlikud infektsioonid ja tuberkuloos), seerumtõbi (hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid), hematoloogilised reaktsioonid, süsteemne erütematoosne luupus/luupusetaoline sündroom, demüeliniseerivad häired, hepatobiliaarsed kõrvaltoimed, lümfoom, hepatospleeniline T-rakuline lümfoom, leukeemia, Merkeli raku kartsinoom, melanoom, vähk lapsel, sarkoidoos / sarkoiditaoline reaktsioon, soole või perianaalne abstsess (Crohni tõve puhul) ja tõsised infusiooniga seotud reaktsioonid (vt lõik 4.4).

##### Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Tabelis 1 on loetletud kõrvaltoimed, mis põhinevad nii kliiniliste uuringute andmetel kui ka kõrvaltoimed, mis on esinenud turuletulekujärgselt ning millest mõned on lõppenud surmaga. Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt organsüsteemi klassidele ja esinemissagedusele järgmiste kategooriate alusel: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1\ 000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1\ 000$ ); väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 1**  
**Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimed**

Infektsioonid ja infestatsioonid	
Väga sage	viirusinfektsioon (nt gripp, herpesviiruse infektsioon)
Sage	bakteriaalsed infektsioonid (nt sepsis, tselluliit, abstsess)
Aeg-ajalt	tuberkuloos, seeninfektsioonid (nt kandidiaas, ohühhomükoos)
Harv	meningiit, oportunistlikud infektsioonid (nagu invasiivsed seeninfektsioonid [pneumotsüstoos, histoplasmoos, aspergilloos, koktsidoidmükoos, krüptokokkoos, blastomükoos], bakteriaalsed infektsioonid [atüüpiline mükobakteriaalne listerioos, salmonelloos] ja viirusinfektsioonid [tsütomegaloviirus]), parasiitinfektsioonid, B-hepatiidi reaktivatsioon
Teadmata	vaktsiiniga seotud läbimurdeinfektsioon (pärast üsasistest kokkupuudet infliksimabiga)*
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	
Harv	lümfoom, mitte-Hodgkini tüüpi lümfoom, Hodgkini tõbi, leukeemia, melanoom, emakakaelavähk
Teadmata	hepatospleeniline T-rakuline lümfoom (peamiselt noorukitel ja noortel täisealistel meestel, kellel on Crohni tõbi või haavandiline koliit), Merkeli raku kartsinoom, Kaposi sarkoom
Vere ja lümfisüsteemi häired	

Sage	neutropeenia, leukopeenia, aneemia, lümfadenopaatia
Aeg-ajalt	trombotsütopeenia, lümfopeenia, lümfotsütoos
Harv	agranulotsütoos (sh üsasiseselt infliksimabiga kokkupuutunud imikud), trombootiline trombotsütopeeniline purpura, pantsütopeenia, hemolüütiline aneemia, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur
Immuunsüsteemi häired	
Sage	allergiline respiratoorne sümptom
Aeg-ajalt	anafülaktiline reaktsioon, luupusetaoline sündroom, seerumtõbi või seerumtõvele sarnanev reaktsioon
Harv	anafülaktiline šokk, vaskuliit, sarkoidile sarnanev reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Aeg-ajalt	düslipideemia
Psühhiaatrilised häired	
Sage	depressioon, unetus
Aeg-ajalt	amneesia, ärrituvus, segasusseisund, unisus, närvilisus
Harv	apatia
Närvüsteemi häired	
Väga sage	peavalu
Sage	pearinglus, peapööritus, hüpesteesia, paresteesia
Aeg-ajalt	krambid, neuropaatia
Harv	pöörduv müeliit, kesknärvüsteemi demüeliniseerivad häired ( <i>sclerosis multiplex</i> 'i sarnane haigus ja optiline neuriit), perifeersed demüeliniseerivad häired (nagu Guillain-Barré'i sündroom, krooniline inflamatorne demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia)
Teadmata	tserebrovaskulaarset sündmus lähedases ajalises seoses infusiooniga
Silma kahjustused	
Sage	konjunktiviit
Aeg-ajalt	keratiit, periorbitaalne turse, odraiva
Harv	endoftalmiit
Teadmata	lühiajaline nägemise kaotus, mis tekib infusiooni ajal või 2 tunni jooksul pärast seda
Südame häired	
Sage	tahhükardia, palpitatsioon
Aeg-ajalt	südamepuudulikkus (uus teke või ägenemine), arütmia, süngoop, bradükardia
Harv	tsüanoos, perikardiaalne efusioon
Teadmata	müokardi isheemia/müokardi infarkt
Vaskulaarsed häired	
Sage	hüpotensioon, hüpertensioon, ekhümoos, kuumahood, nahaõhetus
Aeg-ajalt	perifeerne isheemia, tromboflebiit, hematoom
Harv	vereringe häired, petehhiad, vasospasm
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage	ülemiste hingamisteede infektsioon, sinusiit
Sage	alumiste hingamisteede infektsioon (nt bronhiit, pneumoonia), düspnoe, epistaksis
Aeg-ajalt	kopsuturse, bronhospasm, pleuriit, pleura efusioon
Harv	interstitsiaalne kopsuhaigus (sh kiirelt progresseeruv haigus, kopsufibroos ja pneumoniit)
Seedetrakti häired	
Väga sage	kõhuvalu, iiveldus
Sage	gastrointestinaalne verejooks, kõhulahtisus, düspepsia,



	gastroösofageaalne refluks, kõhukinnisus
Aeg-ajalt	intestinaalne perforatsioon, intestinaalne stenoos, divertikuliit, pankreatiit, keiliit
Maksa ja sapiteede häired	
Sage	maksafunktsiooni häired, transaminaaside taseme tõus
Aeg-ajalt	hepatiit, maksarakkude kahjustus, sapipõiepõletik
Harv	autoimmuunne hepatiit, kollatõbi
Teadmata	maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage	psoriaasi teke või halvenemine, sealhulgas mädavilliline psoriaas (peamiselt pihud ja tallad), urtikaaria, lööve, sügelus, hüperhidroos, nahakuivus, fungaaltermatiit, ekseem, alopeetsia
Aeg-ajalt	bulloosne lööve, seborröa, roosatähntõbi, naha papilloomid, hüperkeratoos, naha pigmentatsiooni muutused
Harv	toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, furunkuloos, lineaarne IgA bulloosne dermatoos (LABD), äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP), lihhenoidised reaktsioonid
Teadmata	dermatomüosiidi sümptomite halvenemine
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Sage	artralgia, müalgia, seljavalu
Neerude ja kuseteede häired	
Sage	kuseteede infektsioon
Aeg-ajalt	püelonefriit
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Aeg-ajalt	vaginiit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage	infusiooniga seotud reaktsioon, valu
Sage	valu rinnus, väsimus, palavik, süstekoha reaktsioon, külmavärinad, turse
Aeg-ajalt	paranemise aeglustumine
Harv	granulomatoosne kahjustus
Uuringud	
Aeg-ajalt	autoantikehade esinemine
Harv	normist erinev komplemendi faktor

\* sh veiste tuberkuloos (dissemineerunud BCG-infektsioon), vt lõik 4

## Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

### *Infusiooniga seotud reaktsioonid*

Kliinilistes uuringutes defineeriti infusiooniga seotud reaktsioon kui ükskõik milline kõrvaltoime, mis tekkis kas infusiooni ajal või 1 tunni jooksul pärast seda. III faasi kliinilistes uuringutes tekkis infusiooniga seotud reaktsioon 18% infliksimabi ja 5% platseeboga ravitud patsientidel. Kokkuvõtvalt – suurem osa infliksimabi monoterapiat saanud patsientidest koges infusiooniga seotud reaktsiooni võrreldes infliksimabi koos immunomodulaatoritega saanud patsientidega. Infusiooniga seotud reaktsioonide tõttu katkestas ravi umbes 3% patsientidest ja kõik patsiendid paranesid kas raviga või ilma. Infliksimabi saanud patsientidest, kellel tekkis induktsiooniperioodil (kuni 6. nädalani) infusiooniga seotud reaktsioon, esines 27%-l infusiooniga seotud reaktsioon säilitusravi ajal (7. kuni 54. nädalal). Patsientidest, kellel ei tekkinud induktsiooniperioodil infusiooniga seotud reaktsiooni, tekkis 9%-l infusiooniga seotud reaktsioon säilitusravi ajal.

Kliinilises uuringus reumatoidartriidiga patsientidel (ASPIRE) tuli esimesed 3 infusiooni manustada 2 tunni jooksul. Patsientide puhul, kellel ei tekkinud tõsist infusiooniga seotud reaktsiooni, võis järgnevate infusioonide kestust lühendada mitte lühemaks kui 40 minutit. Selles uuringus sai kuuskümmend kuus protsenti patsientidest (686 patsienti 1040-st) vähemalt ühe lühendatud 90-minutilise või lühema infusiooni ja 44% patsientidest (454 patsienti 1040-st) sai vähemalt ühe

lühendatud 60-minutilise või lühema infusiooni. Infliksimabravi saanud patsientidel, kes said vähemalt ühe lühendatud infusiooni, ilmnis infusiooniga seotud reaktsioone 15%-l patsientidest ning tõsiseid infusiooniga seotud reaktsioone esines 0,4%-l patsientidest.

Kliinilises uuringus Crohni tõvega patsientidel (SONIC) esines infusiooniga seotud reaktsioone 16,6% (27/163) infliksimabi monoterapiiana saanud patsientidest, 5% (9/179) infliksimabi kombinatsioonis AZA-ga saanud patsientidest ja 5,6% (9/161) AZA-t monoterapiiana saanud patsientidest. Üks raske infusiooniga seotud reaktsioon (< 1%) esines infliksimabi monoterapiiana saanud patsiendil.

Ravimi turuletulekujärgse perioodi kogemuste põhjal on infliksimabi manustamisega seostatud anafülaksia sarnaste reaktsioonide, sh larüngaalse/farüngaalse turse ja ägeda bronhospasmi ning krampihoogude teket (vt lõik 4.4).

On teatatud ka lühiajalisest nägemise kaotusest, mis tekib infliksimabi infusiooni ajal või kahe tunni jooksul pärast seda. On teatatud müokardi isheemia/infarkti ja arütmia (mõnikord surmaga lõppenud) juhtudest, mõnel juhul tugevas ajalisel seoses infliksimabi infusiooniga; samuti on teatatud tserebrovaskulaarsetest sündmustest, millel on lähedane ajaline seos infliksimabi infusiooniga.

#### *Infliksimabi korduva manustamise järgsed infusiooniga seotud reaktsioonid*

Kliinilises uuringus mõõduka kuni raske psoriaasiga patsientidel hinnati pikaajalise säilitusravi efektiivsust ja ohutust võrreldes haiguse ägenemise järgse kordusraviga infliksimabi induktsiooni režiimil (maksimaalselt neli infusiooni 0., 2., 6. ja 14. nädalal). Patsiendid ei saanud samaaegset immunosupressiivset ravi. Kordusravi rühmas esines 4%-l (8/219) patsientidest tõsine infusiooniga seotud reaktsioon võrreldes < 1%-ga (1/222) säilitusravi rühmas. Enamus tõsiseid infusiooniga seotud reaktsioone tekkis teise infusiooni ajal 2. nädalal. Intervall viimase säilitusannuse ja esimese reinduktsiooni annuse vahel oli 35...231 päeva. Sümptomite hulka kuulusid, aga mitte ainult, düspnoe, urtikaaria, näoturset ja hüpotensioon. Kõikidel juhtudel oli infliksimabravi katkestatud ja/või alustatud teist ravi koos nähtude ja sümptomite täieliku kõrvaldamisega.

#### *Hilist tüüpi ülitundlikkus*

Kliinilistes uuringutes on hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioone esinenud aeg-ajalt ning need on juhtunud vähem kui 1-aastase infliksimabivaba intervalli järgselt. Psoriaasiuuringutes esines ravi algfaasis hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioone. Nähud ja sümptomid olid müalgia ja/või artralgia koos palaviku ja/või lööbega, mõnedel patsientidel esines ka sügelust, näo-, käte- või huulte turset, neelamishäireid, urtikaariat, kurguvalu ja peavalu.

Kliinilised andmed hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonide tekke kohta enam kui 1-aastase infliksimabivaba intervalli järgselt on piiratud, kuid olemasolevate andmete alusel suureneb risk hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonide tekkeks infliksimabivaba intervalli pikenedes (vt lõik 4.4).

Seerumtõve-sarnaste reaktsioonide esinemine Crohni tõve patsientidel korduvate infusioonidega 1-aastasest kliinilises uuringus (ACCENT I uuring) oli 2,4%.

#### *Immunogeensus*

Infliksimabivastaste antikehadega patsientidel oli infusiooniga seotud reaktsioonide teke umbes 2-3 korda tõenäolisem. Samaaegne immunosupressantide kasutamine vähendas infusiooniga seotud reaktsioonide sagedust.

Kliinilistes uuringutes nii ühe- kui mitmekordsete infliksimabi annustega vahemikus 1-20 mg/kg, määrati infliksimabivastased antikehad 14%-l immunosupressiivset ravi saaval patsiendil, ja 24%-l patsiendil, kes ei saanud immunosupressiivset ravi. Soovitavat kordusravi koos metotreksaadiga saavatel reumatoidartriidi patsientidel tekkisid infliksimabivastased antikehad 8%-l patsientidest. Psoriaatilise artriidi patsientidel, kellele manustati annusena 5 mg/kg koos ja ilma metotreksaadita, ilmnisid antikehad keskmiselt 15%-l patsientidest (antikehad ilmnisid 4%-l patsientidest, kes said lisaks metotreksaati ja 26%-l patsientidest, kes metotreksaati ei saanud). Säilitusravi saanud Crohni tõve patsientidel tekkisid infliksimabivastased antikehad 3,3% immunosupressante saanud patsientidest ja 13,3% immunosupressante mitte saanud patsientidest. Antikehasid esines 2-3 korda sagedamini episoodiliselt ravitud patsientidel. Määramismeetodite piiratuse tõttu ei välista negatiivne vastus infliksimabivastaste antikehade olemasolu. Mõnedel kõrge infliksimabivastaste antikehade tiitriga

patsientidel on näidatud ravimi toime nõrgenemist. 28%-l infliksimabiga säilitusravi saanud psoriaasiga patsiendil tekkisid immunomodulaatorite puudumisel infliksimabi vastased antikehad (vt lõik 4.4: “Infusiooniga seotud reaktsioonid ja ülitundlikkus”).

#### *Infektsioonid*

Patsientidel, kes on saanud infliksimabi, on täheldatud tuberkuloosi, bakteriaalsete infektsioonide, sh sepsise ja pneumoonia, invasiivsete seen-, viirus- ning teiste oportunistlike infektsioonide esinemist. Mõned nendest infektsioonidest on lõppenud surmaga; kõige sagedamini teatatud oportunistlike infektsioonide hulka suremusmääraga > 5% kuuluvad pneumotsüstoos, kandidiaas, listerioos ja aspergilloos (vt lõik 4.4).

Kliinilistes uuringutes raviti infektsioone 36% infliksimabravi saanud patsientidest, võrreldes 25% platseeborühma patsientidega.

Reumatoidartriidi kliinilistes uuringutes oli tõsiste infektsioonide, sh pneumoonia, esinemissagedus kõrgem infliksimab + metotreksaat ravi saanud patsientide grupis võrreldes ainult metotreksaati saanud patsientidega ning seda eriti 6 mg/kg või kõrgemate annuste korral (vt lõik 4.4).

Turuletulekujärgsetes raportites on infektsioonid ühed kõige tavalisemad tõsised kõrvaltoimed. Mõnel juhul on need lõppenud surmaga. Teadaolevatest surmajuhtumitest on umbes 50% seotud infektsioonidega. On esinenud ka surmaga lõppenud tuberkuloosi juhtumeid, sealhulgas miliaarset tuberkuloosi ja ekstrapulmonaarse lokatsiooniga tuberkuloosi (vt lõik 4.4).

#### *Pahaloomulised kasvaja ja lümfoproliferatiivsed haigused*

Infliksimabi kliinilistes uuringutes, milles sai ravi 5780 patsienti ja mis kokkuvõtvalt esindab 5494 patsiendiaastat, on esinenud 5 lümfoomi ja 26 mittelümfoomset pahaloomulist kasvajat võrreldes lümfoomide mitte-esinemisega ja 1 mittelümfoomse pahaloomulise kasvaja esinemisega 1600 platseebot saanud patsiendi seas, mis kokkuvõtvalt esindab 941 patsiendiaastat.

Infliksimabi kliiniliste uuringute järgselt läbiviidud pikaajalise kuni 5 aastat kestnud ohutusalase jälgimisperioodi jooksul, mis hõlmas 6234 patsiendiaastat (3210 patsienti), on teatatud 5 lümfoomi juhist ning 38 mittelümfoomse pahaloomulise kasvaja esinemisest.

Ka turuletulekujärgselt on teatatud pahaloomulistest kasvajatest, sh lümfoomist (vt lõik 4.4).

Keskmise raskusega või raske KOK-iga patsientidega (aktiivsed suitsetajad või varem olnud suitsetajad) läbi viidud eksperimentaalses kliinilises uuringus raviti 157 täiskasvanud patsienti reumatoidartriidi ja Crohni tõve korral kasutatavate infliksimabi annustega. Üheksal nimetatud patsientidest tekkisid pahaloomulised kasvaja, ühel neist lümfoom. Jälgimisperioodi pikkuse mediaan oli 0,8 aastat (esinemissagedus 5,7% [95% CI 2,65...10,6%]). 77 kontrollisiku hulgas registreeriti üks pahaloomuline kasvaja (jälgimisperioodi pikkuse mediaan 0,8 aastat; esinemissagedus 1,3% [95% CI 0,03...7,0%]). Enamik pahaloomulistest kasvajatest tekkis kopsus ja pea- või kaelapiirkonnas.

Populatsiooni retrospektiivse kohortuuringu käigus täheldati emakakaelavähi esinemise suurenemist reumatoidartriidiga naistel, kes said infliksimabi, võrreldes naistega, kes bioloogilist ravi saanud ei olnud, või üldpopulatsiooniga; arvestusse kuulusid ka üle 60-aastased (vt lõik 4.4).

Infliksimabravi saanud patsientidel on turuletulekujärgselt teatatud ka hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi juhtudest, millest enamik olid Crohni tõve või haavandilise koliidiga patsientidel, kellest enamik olid noorukid või noored meessoost täiskasvanud (vt lõik 4.4).

#### *Südamepuudulikkus*

II faasi uuringus, kus hinnati infliksimabi CHF korral, esines infliksimabiga ravitud patsientide hulgas sagedamini südamepuudulikkuse süvenemisest tingitud surmajuhtumeid. Seda eriti annusega 10 mg/kg ravitud patsientidel (s.o 2-kordne maksimaalne registreeritud annus). Antud uuringus raviti 150 NYHA klass III-IV südame paispuudulikkusega patsienti (vasaku vatsakese väljutusfraktsioon  $\leq$  35%) kolme infliksimabi infusiooniga 5 mg/kg või 10 mg/kg või platseeboga 6 nädalat. 38 nädala jooksul surid

infliksimaabiga ravitud 101 patsiendist 9 (neist 2 ravitud annusega 5 mg/kg ja 7 annusega 10 mg/kg) ja platseeboga ravitud 49 patsiendist suri 1.

Turuletulekujärgsete raportite kohaselt on infliksimaabi saavatel patsientidel esinenud südamepuudulikkuse halvenemist nii identifitseeritavate vallandavate faktorite olemasolul kui puudumisel. Turuletulekujärgselt on teatatud ka südamepuudulikkuse esmaesinemisest, sh südamepuudulikkus patsientidel, kellel teadaolevalt ei olnud eelnevalt esinenud südamehaigusi. Mõned nendest patsientidest olid nooremad kui 50-aastased.

#### *Hepatobiliaarsed kõrvaltoimed*

Kliinilistes uuringutes on infliksimaabi saavatel patsientidel täheldatud ALAT ja ASAT tõusu ilma edasise tõsiseks maksakahjustuseks progresseerumiseta. On täheldatud ALAT  $\geq 5 \times$  üle normi ülemise piiri (ULN) (vt tabel 2). Aminotransferaaside sisalduse tõusu (sagedamini ALAT kui ASAT) täheldati suuremal hulgal infliksimaabi saavatel patsientidel kui kontrollgrupi patsientidel ning seda juhul, kui infliksimaabi manustati monoteerapiana ja ka kombinatsioonis teiste immunosupressiivsete ainetega. Enamus kõrvalkalletest aminotransferaaside sisalduses olid mööduva iseloomuga; siiski, väikesel hulgal patsientidel täheldati pikemaajalist sisalduse tõusu. Üldjuhul olid patsiendid, kellel ilmses ALAT ja ASAT tõus, asümptomaatilised ning kõrvalkalded aminotransferaaside sisalduses vähenesid või lahenesid nii infliksimaabi manustamise jätkamisel kui ka katkestamisel või teise samaaegselt rakendatava ravi muutmisel. Infliksimaabi turustamise käigus on patsientidel täheldatud kollatõbe ning hepatiiti, mõnedel juhtudel autoimmuunse hepatiidi tunnustega (vt lõik 4.4).

**Tabel 2**  
**Suurenenud ALAT aktiivsusega patsientide hulk kliinilistes uuringutes**

Näidustus	Patsientide arv <sup>3</sup>		Jälgimisperioodi mediaan (nädalad) <sup>4</sup>		$\geq 3 \times$ ULN		$\geq 5 \times$ ULN	
	platseebo	infliksimaab	platseebo	infliksimaab	platseebo	infliksimaab	platseebo	infliksimaab
Reumatoidartriit <sup>1</sup>	375	1087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Crohni tõbi <sup>2</sup>	324	1034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Crohni tõbi lastel	–	139	–	53,0	–	4,4%	–	1,5%
Haavandilise koliiti	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Haavandilise koliiti lastel	–	60	–	49,4	–	6,7%	–	1,7%
Anküloseeriv spondüliit	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Psoriaatiline artriit	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Naastuline psoriaas	281	1175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

<sup>1</sup> Platseebo patsiendid said metotreksaati ning infliksimaabi patsiendid said nii infliksimaabi kui ka metotreksaati.

<sup>2</sup> Platseebo patsiendid 2-s III faasi Crohni tõve uuringutes ACCENT I ja ACCENT II, said uuringu alguses algannusena 5 mg/kg infliksimaabi ning säilitusravi faasis platseebot. Patsiendid, kes randomiseeriti säilitusravi platseebo gruppi ning hiljem läksid üle infliksimaabile, on lisatud ALAT analüüsis infliksimaabi gruppi. IIIb faasi Crohni tõve uuringus SONIC said platseebo patsiendid AZA-t 2,5 mg/kg/päev aktiivse kontrollina lisaks platseebo infliksimaabi infusioonidele.

<sup>3</sup> Patsientide hulk, kellel hinnati ALAT väärtusi.

<sup>4</sup> Jälgimisperioodi mediaan põhineb ravitud patsientidel.

### *Antinukleaarsed antikehad (ANA)/ kaheahelalise DNA vastased antikehad (dsDNA)*

Kliinilistes uuringutes tekkis umbes pooltel ANA-negatiivsetel patsientidel infliksimabiga ravi käigus positiivne ANA, võrreldes umbes viiendikuga platseeboga ravitud patsientidest. dsDNA vastased antikehad tekkisid umbes 17% infliksimabi saanud patsiendil, võrreldes 0% platseeboga ravitud patsiendiga. Viimasel hindamisel oli 57% infliksimabiga ravitud patsiente endiselt dsDNA antikehade suhtes positiivsed. Luupust ja luupusesarnaseid kliinilisi nähte ilmnes vaid aeg-ajalt (vt lõik 4.4).

### Lapsed

#### *Juveniilse reumatoidartriidi patsiendid*

Infliksimabi uuriti kliinilises uuringus, kuhu oli kaasatud 120 patsienti (vanuse vahemik: 4...17 aastat) aktiivse juveniilse reumatoidartriidiga olenemata metotreksaadi kasutamisest. Patsiendid said 3 või 6 mg/kg infliksimabi 3-annuselise induktsioonravina (nädalad 0, 2, 6 või vastavalt nädalad 14, 16, 20) millele järgnes säilitusravi kombinatsioonis metotreksaadiga iga 8 nädala järel.

#### *Infusiooniga seotud reaktsioonid*

Infusiooniga seotud reaktsioonid ilmnesid 35%-l juveniilse reumatoidartriidiga patsientidest, kellele manustati ravimit 3 mg/kg kohta võrreldes 17,5%-ga patsientidest, kellele manustati 6 mg/kg kohta. 3 mg/kg kohta infliksimabi saanud patsientide grupis esines 4-l patsiendil 60-st tõsine infusiooniga seotud reaktsioon ja 3-l patsiendil teatati võimaliku anafülaktilise reaktsiooni esinemisest (nendest 2 oli arvestatud tõsiste infusiooniga seotud reaktsioonide hulka). 6 mg/kg kohta saanud patsientide grupis esines 2-l patsiendil 57-st tõsine infusiooniga seotud reaktsioon, ühel juhul oli tegu võimaliku anafülaktilise reaktsiooniga (vt lõik 4.4).

#### *Immunogeensus*

Infliksimabi vastased antikehad tekkisid 38%-l patsientidest, kes said ravimit 3 mg/kg kohta võrreldes 12%-ga patsientidest, kes said 6 mg/kg kohta. Antikehade tiitrid olid oluliselt kõrgemad 3 mg/kg grupis võrreldes 6 mg/kg grupiga.

#### *Infektsioonid*

Infektsioonid tekkisid 68%-l (41/60) lastest, kes said ravimit 3 mg/kg kohta 52 nädala jooksul, 65%-l (37/57) lastest, kes said infliksimabi 6 mg/kg kohta 38 nädala jooksul ja 47%-l (28/60) lastest, kes said platseebot 14 nädala jooksul (vt lõik 4.4).

#### *Crohni tõvega lapsed*

REACH-uuringus (vt lõik 5.1) esines Crohni tõvega lastel järgnevaid kõrvaltoimeid sagedamini kui täiskasvanud patsientidel: aneemia (10,7%), veri väljaheites (9,7%), leukopeenia (8,7%), nahaõhetus (8,7%), viirusinfektsioon (7,8%), neutropeenia (6,8%), bakteriaalne infektsioon (5,8%) ja hingamisteede allergiline reaktsioon (5,8%). Lisaks teatati luumurdudest (6,8%), kuid põhjuslikku seost ei leitud. Teisi konkreetseid kõrvaltoimeid kirjeldatakse allpool.

#### *Infusiooniga seotud reaktsioonid*

REACH-uuringus esines infusiooniga seotud reaktsioone üks kord või enam 17,5%-l randomiseeritud patsientidest. Tõsiseid infusiooniga seotud reaktsioone ei esinenud ja kahel isikul esines REACH-uuringus mitte-tõsine anafülaktiline reaktsioon.

#### *Immunogeensus*

Infliksimabivastaseid antikehi leiti 3 (2,9%) lapsel.

#### *Infektsioonid*

REACH-uuringus täheldati infektsioonide esinemist 56,3%-l randomiseeritud infliksimabiga ravitud patsientidest. Infektsioone esines sagedamini isikutel, kes said infusioonravi iga 8 nädala järel võrreldes nendega, kes said seda iga 12 nädala järel (vastavalt 73,6% ja 38,0%), säilitusravi grupis esines tõsiseid infektsioone kolmel iga 8 nädala järel infusioonravi saanud isikul ja iga neljal iga 12 nädala järel infusioonravi saanud isikul. Kõige sagedamini täheldati ülemiste hingamisteede infektsiooni ja farüngiiti ning kõige sagedasemaks tõsiseks infektsiooniks oli abstsess. Kolmel juhul esines kopsupõletikku (üks tõsine juht) ja kahel juhul vöötohatist (mõlemad mitte-tõsised).

### Haavandilise koliidiga lapsed

Üldiselt täheldati nii haavandilise koliidiga laste uuringus (C0168T72) kui haavandilise koliidiga täiskasvanute uuringutes (ACT 1 ja ACT 2) sarnaseid kõrvaltoimeid. Uuringus C0168T72 olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed ülemiste hingamisteede infektsioon, farüingiit, kõhuvalu, palavik ja peavalu. Kõige sagedasem kõrvalnäht oli haavandilise koliidi halvenemine, mille esinemissagedus oli kõrgem patsientidel, kes said infusioonravi iga 12 nädala järel võrreldes patsientidega, kes said infusioonravi iga 8 nädala järel.

### Infusiooniga seotud reaktsioonid

Üldiselt esines infusiooniga seotud reaktsioone üks kord või enam 8 patsiendil 60-st (13,3%), säilitusravi grupis 4 patsiendil 22-st (18,2%), kes said infusioonravi iga 8 nädala järel ja 3 patsiendil 23-st (13,0%), kes said infusioonravi iga 12 nädala järel. Raskeid infusiooniga seotud reaktsioone ei täheldatud, kõik infusiooniga seotud reaktsioonid olid kerge või mõõduka tugevusega.

### Immunogeensus

Infliksimabivastaseid antikehi leiti 4 (7,7%) patsiendil 54. nädalaks.

### Infektsioonid

Uuringus C0168T72 täheldati 31 patsiendil 60-st (51,7%) infektsioone ja 22 (36,7%) vajasis suukaudset või parenteraalset antimikroobset ravi. Infektsiooniga patsientide osakaal uuringus C0168T72 oli sarnane Crohni tõvega laste REACH-uuringu omaga, aga suurem kui haavandilise koliidiga täiskasvanute uuringutes (ACT 1 ja ACT 2). Infektsioonide üldine esinemissagedus uuringus C0168T72 oli säilitusravi grupis 13/22 (59%), kes said ravi iga 8 nädala järel ja 14/23 (60,9%), kes said ravi iga 12 nädala järel. Hingamisteede infektsioonidest esines kõige sagedamini ülemiste hingamisteede infektsiooni (7/60 [12%]) ja farüngiiti (5/60 [8%]). Raskeid infektsioone esines 12%-l (7/60) kõigist ravitud patsientidest.

Selles uuringus kuulus rohkem patsiente vanuserühma 12 kuni 17 eluaastat kui vanuserühma 6 kuni 11 eluaastat (45/60 [75,0%] vs. 15/60 [25,0%]). Kuigi mõlemas alarühmas oli liiga väike arv patsiente, et saaks teha kindlaid järeldusi vanuse ja kõrvaltoimete seose kohta, oli nooremas vanuserühmas suurem osakaal patsiente, kellel tekkis raske kõrvaltoime ja kelle puhul pidi ravi kõrvaltoime pärast katkestama, kui vanemas rühmas. Kuigi infektsioonidega patsientide osakaal oli samuti nooremas vanuserühmas suurem, siis raskete infektsioonidega patsientide osakaal oli mõlemas rühmas sarnane. Üldiselt oli kõrvaltoimete ja infusiooniga seotud reaktsioonide esinemissagedus sarnane vanuserühmades 6 kuni 11 eluaastat ja 12 kuni 17 eluaastat.

### Turuletulekujärgsed kogemused

Infliksimaa turuletulekujärgsete kogemuste põhjal hõlmasid spontaansed tõsised kõrvaltoimed lastel pahaloolumulisi kasvajaid, sealhulgas hepatospleenilist T-rakulist lümfoomi, mõõduvaid kõrvalekaldeid maksaensüümide aktiivsuses, luupusesarnaseid sündroome ja positiivseid autoantikehasid (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

### Lisainformatsioon eri populatsioonide kohta

#### *Eakad*

Reumatoidartriidi kliinilistes uuringutes oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus suurem infliksimab + metotreksaat ravi saanud 65-aastastel ja vanematel patsientidel (11,3%) võrreldes alla 65-aastaste patsientidega (4,6%). Patsientidel, keda raviti ainult metotreksaadiga, oli tõsiste infektsioonide esinemissagedus 65-aastastel ja vanematel patsientidel 5,2% võrreldes 2,7%-ga alla 65-aastastel patsientidel (vt lõik 4.4).

## Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

### 4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud. Ühekordses annuses on infliksimabi manustatud kuni 20 mg/kg, kusjuures toksilist toimet ei ilmnenu.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumornekroosifaktori alfa (TNF<sub>α</sub>) inhibiitorid, ATC-kood: L04AB02.

Flixabi on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

#### Toimemehhanism

Infliksimab on kimeerne inimese-hiire monoklonaalne antikeha, mis on kõrge afiinsusega nii lahustuvate kui transmembraansete TNF-alfa vormide suhtes, kuid mitte lümfotoksiin-alfa (TNF-beeta) suhtes.

#### Farmakodünaamilised toimed

Infliksimab pärsib TNF-alfa funktsionaalset aktiivsust mitmetes *in vitro* katsetes. Infliksimab vältis transgeensel hiirel inimese TNF-alfa pideva ekspressiooni tulemusena tekitatud polüartriiti ja võimaldas erosiivsete liigeste paranemist, kui ravimit manustati kohe pärast haiguse vallandumist. *In vivo* moodustab infliksimab inimese TNF-alfaga püsivaid ühendeid, millega kaasneb TNF-alfa bioaktiivsuse vähenemine.

Reumatoidartriidi patsientide liigestes leiduva TNF-alfa kontsentratsiooni ja haiguse aktiivsuse vahel on leitud korrelatsioon. Reumatoidartriidi korral vähendab infliksimabravi nii põletikurakkude infiltratsiooni liigeste põletikukolletesse kui ka raku adhesiooni vahendavate molekulide ekspressiooni, kemotaksist ja kudede degradatsiooni. Pärast infliksimabravi oli patsientide seerumi interleukiin 6 (IL-6) ja C-reaktiivse valgu (CRP) tase võrreldes algväärtusega langenud ning madala hemoglobiini tasemega reumatoidartriidi patsientidel hemoglobiinitase võrreldes algväärtusega tõusnud. Perifeerse vere lümfotsüüdid ei näidanud märgatavat arvilist vähenemist ega *in vitro* mitogeensele ärritusele proliferatiivse vastuse nõrgenemist võrreldes ravimata patsientide rakkudega. Psoriaasiga patsientidel vähenes infliksimabiga ravi toimet marrasnaha põletik ja normaliseerus keratinotsüütide diferentseerumisprotsess psoriaatilistes naastudes. Psoriaatilise artriidi korral vähendas lühiajaline ravi infliksimabiga T-rakkude arvu ning veresoonte hulka sünooviumis ja psoriaatilises nahas.

Enne infliksimabi manustamist ja neli nädalat pärast seda võetud koolonbiopsiate histoloogilisel hindamisel ilmnas, et mõõdetav TNF<sub>α</sub> oli märkimisväärselt vähenenud. Infliksimabravi tulemusel vähenes Crohni tõve patsientidel oluliselt ka tavaliselt tõusnud seerumi põletikulise markeri, C-reaktiivse valgu, hulk. Perifeersete leukotsüütide koguhulk jäi üldjuhul muutumatuks, kuigi lümfotsüütide, monotsüütide ja neutrofiilide hulk kaldus normi suunas. Infliksimabravi saanud patsientide perifeerse vere mononukleaarsete rakkude (PBMC) proliferatiivne vastus ärritusele ei vähenenud võrreldes ravi mittesaavate patsientidega. Infliksimabravi järel ei täheldatud ka märkimisväärsed muutusi stimuleeritud PBMC-de poolt tsütokiinide tootmises. Soole limaskesta biopsiast saadud *lamina propria* mononukleaarsete rakkude analüüs näitas, et infliksimabravi on

vähendanud nende rakkude hulka, milles toodetakse TNF $\alpha$ -t ja  $\gamma$ -interferooni. Histoloogilistes lisauuringutes tõestati, et infliksimab vähendab põletikurakkude infiltreerumist ning põletikumarkerite hulka soole haigusest haaratud piirkondades. Soole limaskesta endoskoopilised uuringud infliksimabravi saanud patsientidel on näidanud limaskesta paranemist.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### *Reumatoidartriit täiskasvanutel*

Infliksimabi efektiivsust on hinnatud kahes mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas keskses kliinilises uuringus: ATTRACT ja ASPIRE. Samaaegne stabiilses annuses foolhape, suukaudsete kortikosteroidide ( $\leq 10$  mg ööpäevas) ja/või mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) kasutamine oli mõlemas uuringus lubatud.

Uuringu esmased tulemusnäitajad olid sümptomite vähenemine *American College of Rheumatology* kriteeriumite järgi (ATTRACT uuringus ACR20, ASPIRE uuringus ACR-N), struktuursete liigeskahjustuste preventioon ja füüsilise funktsiooni paranemine. Haiguse tunnuste ja sümptomite vähenemine oli defineeritud järgnevalt: vähemalt 20% paranemine (ACR20) nii valulike kui turses liigete arvus ja järgnevast 5-st kriteeriumist kolmes: (1) hindaja üldine hinnang, (2) patsiendi üldine hinnang, (3) funktsiooni/vaegurluse mõõtmine, (4) valu analoogskaala (*visual analogue pain scale*) ja (5) erütrotsüütide sedimentatsiooni aste või C-reaktiivne valk. ACR-N kasutab samu kriteeriumeid kui ACR20, arvestades turses liigete arvu ja valulike liigete arvu madalaimat protsentuaalset paranemist ning ACR-vastuse ülejäänud 5 komponendi mediaani. Struktuursete liigeskahjustusi (erosioonid ja liigesruumi kitsenemine) mõlemal käel ja jalal hinnati muutusena algtasemest totaalses van der Heijde modifitseeritud *Sharp*-skooris (0- 440). Patsientide füüsilise funktsiooni algtasemest aja jooksul tekkinud keskmise muutuse hindamiseks kasutati Tervise hindamise küsimustikku (HAQ – *Health Assessment Questionnaire*, skaala 0- 3).

Platseebokontrolliga ATTRACT uuringus hinnati 30., 54. ja 102. nädalal ravivastust 428-1 aktiivse reumatoidartriidiga patsiendil, kes ei allunud metotreksaadi ravile. Umbes 50% patsientidest olid III staadiumi liigespuudulikkusega. Patsiendid said kas platseebot, infliksimabi 3 mg/kg või 10 mg/kg nädalatel 0, 2 ja 6 ja seejärel igal 4. või 8. nädalal. Kõik patsiendid said metotreksaati stabiilses annuses (keskmiselt 15 mg nädalas) 6 kuud enne uuringusse lülitumist ja stabiilses annuses kogu uuringu vältel. 54. nädala tulemused (ACR20, totaalne van der Heijde modifitseeritud *Sharp*-skoor ja HAQ) on näidatud tabelis 3. Kliinilise vastuse kõrgem väärtus (ACR50 ja ACR70) oli jälgitav 30. ja 54. nädalal kõigis infliksimabi saanud gruppides võrreldes patsientidega, keda oli ravitud ainult metotreksaadiga.

Struktuursete liigeskahjustuste (erosioonid ja liigesruumi kitsenemine) progresseerumise määra vähenemine oli 54. nädalal jälgitav kõigis infliksimabravi gruppides (tabel 3).

54. nädalal saadud tulemused püsisid 102 nädalat. Ravi katkestanute arvukuse tõttu ei ole võimalik määrata toimeerinevuse suurust infliksimabi ja ainult metotreksaati saanute vahel.

**Tabel 3**  
**Mõju näitajatele ACR20; Struktuurne liigeskahjustus ja füüsiline funktsioon 54. 1 nädalal, ATTRACT**

	Kontroll <sup>a</sup>	Infliksimab <sup>b</sup>				Kokku infliksimab <sup>b</sup>
		3 mg/kg 1 × 8 näd	3 mg/kg 1 × 4 näd	10 mg/kg 1 × 8 näd	10 mg/kg 1 × 4 näd	
Patsiendid ACR20 vastusega/ hinnatud patsiendid (%) <sup>c</sup>	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Koguskoor <sup>d</sup> (van der Heijde modifitseeritud <i>Sharp</i> skoor)						
Muutus algtasemest (keskmine $\pm$ SD <sup>c</sup> )	7,0 $\pm$ 10,3	1,3 $\pm$ 6,0	1,6 $\pm$ 8,5	0,2 $\pm$ 3,6	-0,7 $\pm$ 3,8	0,6 $\pm$ 5,9



Mediaan <sup>c</sup> (interkvartiilne vahemik)	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)
Patsiendid, kelle seisund pole halvenenud/ hinnatud patsiendid (%) <sup>c</sup>	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
HAQ muutus algtasemest aja jooksul <sup>e</sup> (hinnatud patsiendid)	87	86	85	87	81	339
Keskmine ± SD <sup>c</sup>	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

<sup>a</sup> kontroll = kõik patsiendid aktiivse RA-ga vaatamata metotreksaatravile stabiilsete annustega 6 kuud enne uuringusse lülitamist. Uuringu vältel raviti neid samade annustega. Stabiilsetes annustes suukaudsete kortikosteroidide (≤ 10 mg päevas) ja/või MSPVA-de samaaegne kasutamine oli lubatud. Täiendavalt anti folaati.

<sup>b</sup> kõik infliksimabi annused anti kombinatsioonis metotreksaadiga ja folaadiga ning mõne kortikosteroidi ja/või MSPVA-ga

<sup>c</sup> p < 0,001, iga infliksimabi grupi puhul vs. kontroll

<sup>d</sup> suuremad väärtused näitavad rohkem liigeskahjustusi.

<sup>e</sup> HAQ = Tervise hindamise küsimustik (*Health Assessment Questionnaire*); suuremad väärtused näitavad väiksemat puuet

ASPIRE uuringus hinnati 54. nädalal ravivastust 1004-l varasemalt metotreksaadiga ravimata, varase (haigus kestnud ≤ 3 aasta, keskmiselt 0,6 aastat) aktiivse reumatoidartriidiga patsiendil (turses ja valulike liigeste hulga mediaan vastavalt 19 ja 31). Kõik patsiendid said metotreksaati (20 mg/nädalas, optimeeritud 8. nädalaks) ja kas platseebot, 3 mg/kg või 6 mg/kg infliksimabi nädalatel 0, 2 ja 6 ning edasi iga 8 nädala järel. 54. nädala tulemused on näidatud tabelis 4.

Pärast 54-nädalast ravi saavutati sümptomite osas mõlema infliksimabi annusega + metotreksaadiga statistiliselt oluliselt suurem paranemine kui metotreksaadiga üksi, mõõtes ACR20, 50 ja 70 ravivastuse saavutanud patsiendirühmade proportsioone.

Üle 90% patsiente uuriti ASPIRE uuringus röntgenoloogiliselt vähemalt 2 korda. Struktuursete kahjustuste progresseerumise määra vähenemine oli 30- ja 54. nädalal infliksimab + metotreksaat ravirühmades jälgitav võrreldes metotreksaadiga üksi.

**Tabel 4**  
**Mõju näitajatele ACR-N; Struktuurne liigeskahjustus ja füüsiline funktsioon 54. nädalal, ASPIRE**

	Platseebo + MTX	Infliksimab + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Kombineeritud
Randomiseeritud patsiendid	282	359	363	722
Protsentuaalne ACR skoori paranemine				
Keskmine ± SD <sup>a</sup>	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Van der Heijde modifitseeritud <i>Sharpi</i> koguskoori muutus algtasemest				
Keskmine ± SD <sup>a</sup>	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Mediaan	0,43	0,00	0,00	0,00
HAQ paranemine algtasemega võrreldes ajavahemikus 30. kuni				

54. nädalani <sup>c</sup>				
Keskmine ± SD <sup>d</sup>	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

<sup>a</sup> p < 0,001, iga infliksimabi grupi puhul vs. kontroll.

<sup>b</sup> suuremad väärtused näitavad rohkem liigeskahjustusi.

<sup>c</sup> HAQ = Tervise hindamise küsimustik (*Health Assessment Questionnaire*); suuremad väärtused näitavad väiksemat puuet.

<sup>d</sup> p = 0,030 ja < 0,001 vastavalt 3 mg/kg ja 6 mg/kg ravirühmades vs. platseebo + MTX.

Andmed annuse tiitrimise kohta reumatoidartriidi korral saadi uuringutest ATTRACT, ASPIRE ja START. START oli randomiseeritud, mitmekeskuseline, topeltpime, 3 rühmaga, paralleel-grupiga ohutuse uuring. Ühes uuringurühmas (rühm 2, n = 329) oli ebapiisava ravivastusega patsientide puhul lubatud annuse suurendamine tiitrides sammuga 1,5 mg/kg kohta alates annusest 3 kuni 9 mg/kg kohta. Enamus (67%) neist patsientidest ei vajanud annuse tiitrimist. Patsientidest, kes annuse tiitrimist vajasisid, saavutas 80% kliinilise ravivastuse ning omakorda enamus nende hulgast (64%) vajas ainult ühte 1,5 mg/kg kohta annuse kohandamist.

#### *Crohni tõbi täiskasvanutel*

##### *Mõõduka kuni raske Crohni tõve aktiivse vormi induktsioonravi*

Infliksimabi ühekordse annuse efektiivsust hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga annuse optimeerimise uuringus 108 Crohni tõvega patsiendil (Crohni tõve aktiivsuseindeks (CDAI)  $\geq 220 \leq 400$ ). Nendest 108 patsiendist 27 said infliksimabi soovitatavas annuses 5 mg/kg. Kõik patsiendid ei olnud varem allunud tavapärastele ravimeetoditele. Samaaegne tavapärase ravimi manustamine kindlaksmääratud annustes oli lubatud ja 92% patsientidest jätkas seda ravi.

Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli patsientide hulk, kes reageerivad ravile. Kliiniline vastus oli määratletud CDAI vähenemisena  $\geq 70$  punkti algväärtusest 4-nädalase perioodi jooksul ilma, et manustatavate ravimite kogust oleks suurendatud või patsienti Crohni tõve tõttu opereeritud. Patsiente, kellel ilmnis kliiniline efekt neljandal nädalal, jälgiti kuni kaheteistkümnenda nädalani. Teisene tulemusnäitaja oli patsientide hulk, kes olid neljandal nädalal kliinilises remissioonis (CDAI < 150) ja kliinilise vastuse püsimine.

Kliinilises uuringus saavutati kliiniline paranemine 81% (22/27) infliksimabi 5 mg/kg saanud patsientidest ja 16% (4/25) platseebot saanud patsientidest, hinnates tulemust neljandal nädalal pärast ühekordse ravimiannuse manustamist (p < 0,001). Neljandal nädalal saavutas kliinilise remissiooni (CDAI < 150) 48% (13/27) infliksimabi saanud patsientidest, võrreldes 4% (1/25) platseebot saanud patsientidega. Ravivastus ilmnis 2 nädala jooksul, saavutades maksimumi 4. nädalal. Toime püsis jälgitud 12 nädala jooksul 48% (13/27) infliksimabi saanud patsientidest.

##### *Mõõduka kuni raske Crohni tõve aktiivse vormi säilitusravi täiskasvanutel*

Infliksimabi korduvate infusioonide efektiivsust hinnati 1-aastases kliinilises uuringus (ACCENT I). 573 mõõduka kuni raske Crohni tõve aktiivse vormiga patsienti (CDAI  $\geq 220 \leq 400$ ) sai nädalal 0 ühekordse infusiooni annusega 5 mg/kg. Vastavalt näidustuses määratletud populatsioonile (vt lõik 4.1), defineeriti uuringusse kaasatud 580-st patsiendist 178 (30,7%) kui raske haigusega patsiendid (CDAI skoor > 300 ning kaasuvad kortikosteroidid ja/või immunosupressandid). 2. nädalal hinnati kõiki patsiente ravivastuse osas ning randomiseeriti ühte 3-st ravigrupist: platseebogrupp, 5 mg/kg säilitusravi grupp ning 10 mg/kg säilitusravi grupp. Kõik 3 gruppi said korduvaid infusioone nädalatel 2, 6 ja seejärel iga 8 nädala tagant.

573-st randomiseeritud patsiendist saavutas 335 (58%) kliinilise ravivastuse 2. nädalaks. Need patsiendid klassifitseeriti kui 2. nädalal ravivastuse saavutanud ning lisati esmaanalüüsi (vt tabel 5). Patsientide hulgast, kes klassifitseeriti kui 2. nädalaks ravivastuse mittesaavutanud, saavutas kliinilise ravivastuse 6. nädalaks 32% (26/81) platseebo säilitusravi rühma patsientidest ning 42% (68/163) infliksimabi rühma patsientidest. Seejärel hilise ravivastuse saavutanute arvu osas rühmade vahel erinevusi ei täheldatud.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli ka kindlaks teha kliinilises remissioonis patsientide hulk (CDAI < 150) 30. nädalaks ning aeg ravivastuse kadumiseni 54. nädalaks. Kortikosteroidi annuste vähendamine oli lubatud pärast 6. nädalat.

**Tabel 5**  
**Mõju ravivastusele ja remissioonile, andmed uuringust ACCENT I (2. nädalal ravivastuse saavutanud)**

	ACCENT I (2. nädalal ravivastuse saavutanud) patsientide %		
	Platseebo säilitusravi (n = 110)	Infliksimab säilitusravi 5 mg/kg (n = 113) (p-väärtus)	Infliksimab säilitusravi 10 mg/kg (n = 112) (p-väärtus)
Mediaan aeg ravivastuse kadumiseni nädalaks 54	19 nädalat	38 nädalat (0,002)	> 54 nädalat (< 0,001)
<b>30. nädal</b>			
Kliiniline ravivastus <sup>a</sup>	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Kliiniline remissioon	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Steroidivaba remissioon	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
<b>54. nädal</b>			
Kliiniline ravivastus <sup>a</sup>	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Kliiniline remissioon	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Püsiv steroidivaba remissioon <sup>b</sup>	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

<sup>a</sup> CDAI vähenemine  $\geq 25\%$  ja  $\geq 70$  punkti.

<sup>b</sup> CDAI < 150 nii 30. nädalaks kui ka 54. nädalaks ning kortikosteroidide mittemanustamine 3 kuud enne 54. nädalat patsientidel, kes said algselt kortikosteroide.

14. nädala alguses oli patsientidel, kes küll saavutasid ravivastuse, kuid seejärel kaotasid kliinilise efekti, lubatud üle minna 5 mg/kg kohta kõrgemale infliksimabi annusele võrreldes annusega, millega nad uuringusse randomiseeriti. Kaheksakümmend üheksa protsenti (50/56) patsientidest, kes kaotasid pärast 14. nädalat kliinilise ravivastuse infliksimab 5 mg/kg säilitusravile, reageerisid infliksimabravile annusega 10 mg/kg kohta.

Elukvaliteedi näitajate paranemine, haigusega seotud hospitaliseerimiste arvu ning kortikosteroidide kasutamise vähenemine oli jälgitav 30. ja 54. nädalal infliksimabi säilitusravi rühmades võrreldes platseebo säilitusravi rühmaga.

Infliksimabi koos või ilma AZA-ta hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, aktiivse kontrolliga uuringus (SONIC) 508 mõõduka kuni raske Crohni tõve aktiivse vormiga täiskasvanul (CDAI  $\geq 220 \leq 450$ ), kes olid varasemalt bioloogiliste ravimite või immunosupressantidega ravimata ja haiguse kestvuse mediaaniga 2,3 aastat. Uuringu alguses said 27,4% patsientidest süsteemseid kortikosteroide, 14,2% patsientidest budesoniidi ja 54,3% patsientidest 5-ASA segusid. Patsiendid randomiseeriti ja nad said kas AZA-t monoterapiiana, infliksimabi monoterapiiana või infliksimabi ja AZA-t kombineeritud teraapiiana. Infliksimabi manustati annusena 5 mg/kg 0., 2., 6. nädalal ja seejärel iga 8 nädala tagant. AZA-t anti 2,5 mg/kg ööpäevas.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli kortikosteroidivaba kliiniline remissioon 26. nädalal, mida määratleti kui kliinilises remissioonis patsiendid (CDAI < 150), kes polnud vähemalt 3 nädalat võtnud

suukaudseid süsteemseid kortikosteroide (prednisoon või samaväärse toimega) või budesoniidi annuses > 6 mg/ööpäev. Tulemusi vt tabel 6. 26. nädalal oli paranenud limaskestaga patsientide osakaal märgatavalt suurem rühmas, kus saadi infliksimabi ja AZA-t kombineeritud teraapiiana (43,9%,  $p < 0,001$ ) ja rühmas, kus saadi infliksimabi monoterapiiana (30,1%,  $p = 0,023$ ), võrreldes rühmaga, kus saadi AZA-t monoterapiiana (16,5%).

**Tabel 6**  
**Kortikosteroidivabas kliinilises remissioonis patsientide hulk 26. nädalal, SONIC**

	AZA monoterapiiana	Infliksimab monoterapiiana	Infliksimab ja AZA kombineeritud teraapiiana
<b>26. nädal</b>			
Kõik randomiseeritud patsiendid	30,0% (51/170)	44,4% (75/169) ( $p = 0,006$ )*	56,8% (96/169) ( $p < 0,001$ )*

\* P-väärtus esindab iga infliksimabi ravirühma vs. rühm, kus saadi AZA-t monoterapiiana.

Sarnaseid kortikosteroidivaba kliinilise remissiooni suundumusi märgati ka 50. nädalal. Lisaks märgati IBDQ põhjal hinnatud elukvaliteedi paranemist infliksimabi ravi puhul.

#### Fistulitega Crohni tõve aktiivse vormi induktsioonravi

Vähemalt 3 kuud väldanud fistulitega Crohni tõve patsientidel jälgiti ravi efektiivsust randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus. 94-st patsiendist 31 said infliksimabi annusega 5 mg/kg. Umbes 93% patsientidest olid varem saanud antibiootikume või immunosupressiivset ravi.

Tavapäraste ravimite samaaegne manustamine oli stabiilsetes annustes lubatud ja 83% patsientidest jätkas vähemalt ühe ravi saamist. Patsiendid said kas platseebot või infliksimabi kolmes annuses nädalatel 0, 2 ja 6. Patsiente jälgiti 26 nädala jooksul. Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli määrata kliinilise vastusega patsientide hulk. Kliiniline vastus oli määratletud õrnal surumisel eritist väljutavate fistulite hulga vähenemisega  $\geq 50\%$  algväärtusest vähemalt kahe järjestikuse visiidi ajal (4-nädalaste vahedega), ilma et Crohni tõve tõttu manustatavate ravimite kogust oleks suurendatud või patsienti opereeritud.

Kliiniline vastus saadi 68%-l (21/31) 5 mg/kg annuserežiimil infliksimabiga ravitud ja 26%-l (8/31) platseebot saanud patsientidel ( $p = 0,002$ ). Infliksimabi saanud patsientide rühmas oli ravivastuse mediaan 2 nädalat. Ravivastuse kestuse mediaan oli 12 nädalat. Kõik fistulid sulgusid 55% infliksimabi ja 13% platseeborühma patsientidest ( $p = 0,001$ ).

#### Fistulitega Crohni tõve aktiivse vormi säilitusravi

Infliksimabi kordusinfusioonide efektiivsust Crohni tõve fistulitega vormi põdevatel patsientidel uuriti 1-aastases kliinilises uuringus (ACCENT II). Kokku 306 patsienti said 3 infliksimabi annust 5 mg/kg nädalatel 0, 2 ja 6. Ravielselt olid 87% patsientidest perianaalsed fistulid, 14% abdominaalsed fistulid ja 9% rektovaginaalsed fistulid. Mediaan CDAI skoor oli 180. 14. nädalal hinnati 282 patsiendi kliinilist ravivastust ning nad randomiseeriti saama kas platseebot või infliksimabi 5 mg/kg, mida manustati iga 8 nädala järel kuni 46. nädalani.

14. nädalal ravivastuse saavutanutel (195/282) analüüsiti esmast tulemusnäitajat, milleks oli aeg randomiseerimisest kuni ravivastuse kadumiseni (vt tabel 7). Kortikosteroidi annuste vähendamine oli lubatud pärast 6. nädalat.

**Tabel 7**  
**Mõju ravivastusele, andmed uuringust ACCENT II (14. nädalal ravivastuse saavutanud)**

	ACCENT II (14. nädalalravivastuse saavutanud)		
	Platseebo säilitusravi (n = 99)	Infliksimab säilitusravi (5 mg/kg) (n = 96)	p-väärtus
Mediaanaeg ravivastuse kadumiseni 54. nädalaks	14 nädalat	> 40 nädalat	< 0,001
<b>54. nädal</b>			
Fistulite ravivastus (%) <sup>a</sup>	23,5	46,2	0,001
Täielik fistulite ravivastus (%) <sup>b</sup>	19,4	36,3	0,009

<sup>a</sup> eritist väljutavate fistulite hulga vähenemine  $\geq 50\%$  algväärtusest  $\geq 4$  nädala jooksul.

<sup>b</sup> eritist väljutavate fistulite puudumine.

22. nädala alguses olid patsientidel, kes küll algselt reageerisid ravile, kuid seejärel ravivastuse kaotasid, lubatud üle minna aktiivsele kordusravile iga 8 nädala järel 5 mg/kg kohta kõrgema infliksimabi annusega võrreldes selle annusega, millega nad uuringusse randomiseeriti. 57% (12/21) infliksimabi rühma patsientidest, kes said 5 mg/kg kohta ning kes viidi üle teise rühma seoses fistulite ravivastuse kadumisega pärast 22. nädalat, reageerisid kordusravile infliksimabiga annusega 10 mg/kg kohta manustatuna iga 8 nädala järel.

Platseebo ja infliksimabi rühmas ei esinenud märgatavaid erinevusi selliste sümptomite osas nagu proktalgia, abstsessid ja kuseteede infektsioonid või uute fistulite teke ravi ajal neil patsientidel, kellel kõik fistulid olid 54. nädalal püsivalt sulgunud.

Võrreldes platseeboga vähendas säilitusravi infliksimabiga iga 8 nädala järel märkimisväärselt haigusega seotud hospitaliseerimiste arvu ning lõikusi. Peale selle täheldati kortikosteroidide kasutamise vähenemist ning elukvaliteedi paranemist.

#### *Haavandiline koliit täiskasvanutel*

Infliksimabi ohutust ja efektiivsust hinnati kahes (ACT 1 ja ACT 2) randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidiga (Mayo skoor 6 kuni 12; endoskoopia alamskoor  $\geq 2$ ) täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus tavapärasele ravile [suukaudsed kortikosteroidid, aminosaltsülaadid ja/või immunomodulaatorid (6-MP, AZA)] oli ebapiisav. Samaaegselt püsivates annustes manustatud aminosaltsülaadid, kortikosteroidid ja/või immunomoduleerivad ained olid lubatud. Mõlemas uuringus olid patsiendid randomiseeritud saama kas platseebot, infliksimabi 5 mg/kg või 10 mg/kg infliksimabi nädalatel 0, 2, 6, 14 ja 22 ning uuringus ACT 1 nädalatel 30, 38 ja 46. Kortikosteroidid olid lubatud pärast 8. nädalat.

**Tabel 8**  
**Kliiniline ravivastus, kliiniline remissioon ja limaskesta paranemine 8. ja 30. nädalaks.**  
**Kombineeritud andmed uuringutest ACT 1 & 2.**

	Platseebo	Infliksimab		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Kombineeritud
Randomiseeritud uuringus osalejad	244	242	242	484
<b>Kliinilise ravivastusega ning püsiva kliinilise ravivastusega uuringus osalejate protsent</b>				
Kliiniline ravivastus, 8. nädal <sup>a</sup>	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Kliiniline ravivastus, 30. nädal <sup>a</sup>	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Püsiv ravivastus (kliiniline ravivastus, nii 8. nädal kui ka 30. nädal) <sup>a</sup>	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
<b>Kliinilise remissiooniga ning püsiva kliinilise remissiooniga uuringus osalejate protsent</b>				
Kliiniline remissioon, 8. nädal <sup>a</sup>	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Kliiniline remissioon, 30. nädal <sup>a</sup>	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Püsiv remissioon (remissioon nii 8. nädalal kui ka 30. nädalal) <sup>a</sup>	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
<b>Paranenud limaskestaga uuringus osalejate protsent</b>				
Limaskesta paranemine, 8. nädal <sup>a</sup>	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Limaskesta paranemine, 30. nädal <sup>a</sup>	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

<sup>a</sup> p < 0,001, igas infliksimabi ravirühmas vs. platseebo.

Infliksimabi efektiivsust 54. nädalaks hinnati ACT 1 uuringus. 54. nädalaks esines kliiniline ravivastus 44,9%-l patsientidest kombineeritud infliksimabi ravirühmas võrreldes 19,8%-ga platseebo ravirühmas (p < 0,001). Kliiniline remissioon ja limaskesta paranemine ilmnis 54. nädalaks suuremal hulgal patsientidest kombineeritud infliksimabi ravirühmas võrreldes platseebo ravirühmaga (vastavalt 34,6% vs. 16,5%, p < 0,001 ja 46,1% vs. 18,2%, p < 0,001). Püsiva ravivastusega ning püsiva remissiooniga patsientide hulk 54. nädalaks oli suurem kombineeritud infliksimabi ravirühmas kui platseebo ravirühmas (vastavalt 37,9% vs. 14,0% p < 0,001; ja 20,2% vs. 6,6%, p < 0,001).

Suurem hulk patsiente kombineeritud infliksimabi ravirühmast võrreldes platseebo ravirühmaga olid võimelised katkestama kortikosteroidravi säilitades endiselt kliinilise remissiooni nii 30. nädalal (22,3% vs. 7,2%, p < 0,001, ACT 1 ja ACT 2 ühendatud andmed) kui ka 54. nädalal (21,0% vs. 8,9%, p = 0,022, ACT 1 andmed).

ACT 1 ja ACT 2 uuringute ning nende laiend-uuringute ühendatud andmed, mida analüüsiti alates algväärtusest kuni 54. nädalani, näitasid haavandilise koliidiga seotud hospitaliseerimiste ning kirurgiliste protseduuride arvu langust infliksimabravi korral. Haavandilise koliidiga seotud hospitaliseerimiste arv oli märkimisväärselt madalam 5 ja 10 mg/kg infliksimabi ravirühmas võrreldes platseeborühmaga (hospitaliseerimiste keskmine arv 100 patsiendiaasta kohta: 21 ja 19 vs. 40 platseeborühmas; vastavalt p = 0,019 ja p = 0,007). Haavandilise koliidiga seotud kirurgiliste protseduuride arv oli samuti madalam 5 ja 10 mg/kg infliksimabi ravirühmas võrreldes platseeborühmaga (kirurgiliste protseduuride keskmine arv 100 patsiendiaasta kohta: 22 ja 19 vs. 34; vastavalt p = 0,145 ja p = 0,022).

Andmed patsientide kohta, kellel mistahes ajahetkel 54 nädala jooksul pärast esimest infusiooni teostati kolektoomia, esitati koondanalüüsina ACT 1, ACT 2 ja nende laiend-uuringute põhjal. Kolektoomia teostati väiksemal hulgal patsientidel 5 mg/kg infliksimabi ravirühmas (18/242 või 11,6% [N.S.]) ja

10 mg/kg infliksimabi ravirühmas (28/242 või 7,4% [p = 0,011]) võrreldes platseeborühmaga (36/244; 14,8%).

Kolektoomia vajaduse vähenemist uuriti ka teises randomiseeritud, topeltpimedas uuringus (C0168Y06) hospitaliseeritud patsientidel (n = 45), kellel esines mõõdukas kuni raske aktiivne haavandiline koliit ja kellel ei saavutatud ravivastust intravenoosete kortikosteroididega ning seetõttu esines kõrgem kolektoomia risk. Statistiliselt oluliselt vähem kolektoomiaid teostati 3 kuu jooksul pärast infusiooni patsientidel, kes said ühekordse annusena 5 mg/kg infliksimabi võrreldes patsientidega, kes said platseebot (vastavalt 29,2% vs. 66,7%, p = 0,017).

Uuringutes ACT 1 ja ACT 2 parandas infliksimab elukvaliteeti, mis väljendus mõlema haigusspetsiifilise näitaja, IBDQ ning 36-osalise skoori (SF-36) statistiliselt olulises paranemises.

#### *Anküloseeriv spondüliit täiskasvanutel*

Infliksimabi efektiivsust ja ohutust hinnati kahes mitmekeskuselises, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus, mis viidi läbi aktiivse anküloseeriva spondüliidiga patsientidel (haiguse aktiivsuse skoor BASDAI [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*]  $\geq 4$  ja spinaalse valu skoor  $\geq 4$  skaalal 1...10).

Esimeses uuringus (P01522), kus oli 3-kuuline topeltpime faas, sai 70 patsienti nädalatel 0, 2, 6 kas infliksimabi annuses 5 mg/kg või platseebot (mõlemas rühmas 35 patsienti). 12. nädalal lülitati platseebo patsiendid ümber infliksimabile annuses 5 mg/kg iga 6 nädala järel kuni nädalani 54. Pärast uuringu esimese aasta möödumist jätkas 53 patsienti avatud uuringus nädalani 102.

Teises kliinilises uuringus (ASSERT) randomiseeriti 279 patsienti saama kas platseebot (grupp 1, n = 78) või infliksimabi annuses 5 mg/kg (grupp 2, n = 201) nädalatel 0, 2 ja 6 ning iga 6 nädala järel kuni nädalani 24. Seejärel jätkasid kõik patsiendid infliksimabiga iga 6 nädala järel kuni nädalani 96. Grupp 1 sai infliksimabi annuses 5 mg/kg kohta. Grupis 2 said patsiendid, kellel 2-1 järjestikusel visiidil oli BASDAI skoor  $\geq 3$ , alates 36 nädala infusioonist infliksimabi 7,5 mg/kg kohta iga 6 nädala järel kuni nädalani 96.

ASSERT-uuringus täheldati sümptomite taandumist juba 2 nädalal. 24. nädalaks oli ASAS 20 (*ASsessment in Ankylosing Spondylitis*) saavutanud platseebogrupis 15/78 (19%) ja 123/201 (61%) 5 mg/kg infliksimabi saanute grupis (p < 0,001). 95 patsienti grupist 2 jätkasid annusega 5 mg/kg iga 6 nädala järel. 102. nädalaks olid 80 patsienti ikka veel infliksimabril ning nende hulgas oli ASAS 20 saavutanud 71 (89%).

Uuringus P01522 täheldati samuti sümptomite taandumist juba 2. nädalal. 12. nädalaks oli BASDAI 50 saavutanud platseebogrupis 3/35 (9%) ja 20/35 (57%) 5 mg/kg infliksimabi saanute grupis (p < 0,01). 53 patsienti jätkasid annusega 5 mg/kg iga 6 nädala järel. 102. nädalaks olid 49 patsienti ikka veel infliksimabril ning nende hulgas oli BASDAI 50 saavutanud 30 (61%).

Mõlemas uuringus mõõdeti füüsilise funktsiooni ning elukvaliteedi paranemist BASFI järgi ning SF-36 füüsilise komponendi skoor oli samuti oluliselt paranenud.

#### *Psoriaatiline artriit täiskasvanutel*

Efektiivsust ja ohutust hinnati kahes mitmekeskuselises, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus, mis viidi läbi aktiivse psoriaatilise artriidiga patsientidel.

Esimeses kliinilises uuringus (IMPACT) hinnati infliksimabi efektiivsust ja ohutust 104-1 aktiivse polüartikulaarse psoriaatilise artriidiga patsiendil. 16-nädalase topeltpimedas uuringufaasi ajal said patsiendid kas 5 mg/kg infliksimabi või platseebot nädalatel 0, 2, 6 ja 14 (mõlemas rühmas 52 patsienti). 16. nädalal lülitati platseebot saanud patsiendid ümber infliksimabile ja kõik patsiendid said järgnevalt 5 mg/kg infliksimabi iga 8 nädala järel kuni 46. nädalani. Pärast uuringu esimese aasta möödumist jätkas 78 patsienti avatud uuringus nädalani 98.

Teises kliinilises uuringus (IMPACT 2) hinnati infliksimabi efektiivsust ja ohutust 200-l aktiivse psoriaatilise artriidiga patsiendil ( $\geq 5$  turses liigest ja  $\geq 5$  valulikke liigest). Nelikümmend kuus protsenti patsientidest jätkasid metotreksaadi stabiilse annustamisega ( $\leq 25$  mg/nädalas). 24-nädalase topeltpimeda faasi käigus said patsiendid 0, 2, 6, 14 ja 22. nädalal kas 5 mg/kg kohta infliksimabi või platseebot (mõlemas grupis oli 100 patsienti). 16. nädalal lülitati 47 platseebo patsienti, kellele täheldati  $< 10\%$  paranemist nii turses kui valulike liigeste algtasemest, infliksimabi induktsioonravile (varane muutmine). 24. nädalal lülitati kõik platseebot saanud patsiendid infliksimabi induktsioonravile. Ravi jätkati kõigil patsientidel nädalani 46.

Peamised efektiivsuse näitajad uuringust IMPACT ja IMPACT 2 on toodud allolevas tabelis 9:

**Tabel 9**  
**Mõju näitajatele ACR ja PASI uuringus IMPACT ja IMPACT 2**

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Platseebo (16. nädal)	Infliksimab (16. nädal)	Infliksimab (98. nädal)	Platseebo (24. nädal)	Infliksimab (24. nädal)	Infliksimab (54. nädal)
Randomiseeritud patsiente	52	52	_a	100	100	100
ACR ravivastus (% patsiente)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR 20 ravivastus*	5 (10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
ACR 50 ravivastus*	0 (0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41 (41%)	33 (33%)
ACR 70 ravivastus*	0 (0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
PASI ravivastus (% patsiente) <sup>b</sup>						
N				87	83	82
PASI 75 ravivastus**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

\* ITT-analüüs, kus uuringus osalejad, kelle kohta andmed puudusid, lisati kui ravile mitte-allunud.

<sup>a</sup> 98. nädala andmed IMPACT-i kohta sisaldavad kombineerituna platseebolt ümberlülitujaid ja neid infliksimabi patsiente, kes jätkasid avatud uuringus.

<sup>b</sup> Põhineb patsientidel, kellel PASI  $\geq 2,5$  algväärtusest uuringus IMPACT ja patsientidel, kellel BSA koos psoriaatilise naha hõlmatusena oli  $\geq 3\%$  algväärtusest uuringus IMPACT 2.

\*\* PASI 75 ravivastus uuringus IMPACT, mitte arvestatud madala N väärtuse tõttu;  $p < 0,001$  infliksimab vs. platseebo 24. nädalal uuringus IMPACT 2.

Nii uuringus IMPACT kui IMPACT 2 täheldati kliinilist ravivastust kõige varasemalt 2. ravinädalal ning see püsis vastavalt kuni 98. nädalani ja 54. nädalani. Ravi tõhusus tõendati nii samaaegse metotreksaadi kasutamise korral kui ka ilma. Psoriaatilise artriidi perifeersete aktiivsuse näitajate vähenemine (nagu turses liigeste hulk, valulike/õrnade liigeste arv, daktüliit ja entesopaatia esinemine) oli jälgitav infliksimabiga ravitud patsientide hulgas.

Radiograafilisi muutusi hinnati uuringus IMPACT 2. Käte ja jalgade radiograafia tehti enne ravi alustamist, 24. nädalal ning 54. nädalal. 24. nädalaks saavutatud tulemusnäitaja alusel, mida mõõdeti kui kogu modifitseeritud vdH-S skoori muutust võrreldes algväärtusega (keskmine  $\pm$  SD skoor oli  $0,82 \pm 2,62$  platseebogrupis võrreldes  $-0,70 \pm 2,53$  infliksimabi grupis;  $p < 0,001$ ), vähendas infliksimab ravi võrreldes platseeboga perifeerse liigeskahjustuse progresseerumise määra. 54. nädalaks jäi keskmine kogu modifitseeritud vdH-S skoori muutus infliksimabi grupis alla 0.

Infliksimabiga ravitud patsientidel oli jälgitav märkimisväärne füüsilise funktsiooni paranemine HAQ-skoori järgi. Täheldati ka olulist tervisega seotud elukvaliteedi paranemist, mida mõõdeti uuringus IMPACT 2 füüsilise ja vaimse komponendi summaarse skoorina SF-36.

#### *Psoriaas täiskasvanutel*

Infliksimabi tõhusust hinnati kahes mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas uuringus: SPIRIT ja EXPRESS. Mõlemas uuringus osalenud patsientidel esines naastuline psoriaas (Kehapinna [Body Surface Area, BSA]  $\geq 10\%$  ja psoriaasipinna ning raskusastme indeksi [Psoriasis Area and Severity



Index, PASI] skoor  $\geq 12$ ). Mõlema uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli algväärtusest  $\geq 75\%$  paranenud PASI skoori paranemisega patsientide protsent kümnendaks nädalaks.

SPIRIT hindas infliksimabi induktsioonravi tõhusust 249-l naastulise psoriaasiga patsiendil, kellele oli eelnevalt tehtud PUVA või süsteemset ravi. Patsientidele manustati kas 3 või 5 mg/kg infliksimabi või platseebot 0., 2. ja 6. nädalal. Patsientidele, kelle PGA skoor oli  $\geq 3$ , manustati sama ravi lisainfusioon ka 26. nädalal.

SPIRIT uuringus oli kümnendaks nädalaks PASI 75 saavutanud patsientide osakaal 3 mg/kg infliksimabigrupis 71,7%, 5 mg/kg infliksimabigrupis 87,9% ja platseebogrups 5,9% ( $p < 0,001$ ). 26. nädalaks ehk 20 nädalat pärast viimast induktsioonannust oli PASI 75 saavutanud patsiente 5 mg/kg grupis 30% ning 3 mg/kg grupis 13,8%. 6. ja 26. nädala vahelisel perioodil psoriaasi sümptomid järkjärgult taastusid ning haiguse taastekke aja mediaan oli  $> 20$  nädalat. Vastupidiseid efekte ei täheldatud.

EXPRESS uuring hindas infliksimabi induktsioon- ja säilitusravi tõhusust 378-l naastulise psoriaasiga patsiendil. Patsientidele manustati 5 mg/kg infliksimabi või platseebot 0., 2. ja 6. nädalal. Sellele järgnes säilitusravi iga 8 nädala järel kuni 22. nädalani platseebogrups ning 46. nädalani infliksimabigrups. 24. nädalal viidi platseebogrups patsiendid üle infliksimabi induktsioonravile (5 mg/kg), millele järgnes säilitusravi (5 mg/kg). Kuuene psoriaasi hinnati kuuene psoriaasi raskuse indeksi (*Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)*) alusel. 71,4% patsientidest, ehkki nad ei olnud tingimata raviresistentsed, olid varasemalt saanud ravi PUVA, metotreksaadi, tsüklosporiini või atsitretiiniga. Põhilised tulemused on toodud tabelis 10. Infliksimabiga ravitud patsientide grupis esines ilmne PASI 50 saavutanute osakaal esimesel visiidil (2. nädal) ja PASI 75 saavutanute osakaal teisel visiidil (6. nädal). Efektiivsus oli sarnane patsientide alagrups, kes said eelnevalt süsteemset ravi võrreldes uuringu üldpopulatsiooniga.

**Tabel 10**

**Kokkuvõtte PASI vastuse, PGA vastuse saavutamisesest ning patsientide protsent, kellel olid kõik küüned puhtad 10., 24. ja 50. nädalal. EXPRESS.**

	Platseebo → Infliksimab 5 mg/kg (24. nädalal)	Infliksimab 5 mg/kg
<b>10. nädal</b>		
N	77	301
$\geq 90\%$ paranemine	1 (1,3%)	172 (57,1%) <sup>a</sup>
$\geq 75\%$ paranemine	2 (2,6%)	242 (80,4%) <sup>a</sup>
$\geq 50\%$ paranemine	6 (7,8%)	274 (91,0%)
PGA puhas (0) või minimaalne (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%) <sup>ab</sup>
PGA puhas (0), minimaalne (1), või kerge (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%) <sup>ab</sup>
<b>24. nädal</b>		
N	77	276
$\geq 90\%$ paranemine	1 (1,3%)	161 (58,3%) <sup>a</sup>
$\geq 75\%$ paranemine	3 (3,9%)	227 (82,2%) <sup>a</sup>
$\geq 50\%$ paranemine	5 (6,5%)	248 (89,9%)
PGA puhas (0) või minimaalne (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%) <sup>a</sup>
PGA puhas (0), minimaalne (1), või kerge (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%) <sup>a</sup>
<b>50. nädal</b>		
N	68	281
$\geq 90\%$ paranemine	34 (50,0%)	127 (45,2%)
$\geq 75\%$ paranemine	52 (76,5%)	170 (60,5%)
$\geq 50\%$ paranemine	61 (89,7%)	193 (68,7%)
PGA puhas (0) või minimaalne (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA puhas (0), minimaalne (1), või kerge (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
<b>Kõik küüned puhtad<sup>c</sup></b>		
Nädal 10	1/65(1,5%)	16/235 (6,8%)
Nädal 24	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%) <sup>a</sup>
Nädal 50	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

<sup>a</sup>  $p < 0,001$ , iga infliksimabi ravigrupi kohta võrreldes kontrolliga.

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

<sup>c</sup> analüüs põhines patsientidel, kellel oli algväärtusena küüne psoriaas (81,8% patsientidest). Keskmised NAPS-i skoori algväärtused olid 4,6 infliksimabi ja 4,3 platseebo grupis.

Võrreldes algväärtusega täheldati märkimisväärset paranemist DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) ( $p < 0,001$ ) osas ning SF-36 füüsilise ja vaimse komponendi skoorides ( $p < 0,001$  iga komponendi võrdluses).

## Lapsed

### *Crohni tõbi lastel (6- kuni 17-aastased)*

REACH-uuringus said 112 mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega (mediaanne laste CDAI 40) patsienti (6- kuni 17-aastased, mediaanvanus 13,0 aastat), kellel tavapärase raviga ei saadud küllaldast ravivastust, nädalatel 0, 2 ja 6 infliksimabi 5 mg/kg. Kõik patsiendid pidid saama stabiilsetes annustes 6-MP-d, AZA-t või MTX-i (35% said ravi alustamisel ka kortikosteroide). Patsiendid, kellel uurija täheldas 10. nädalal kliinilist ravivastust, randomiseeriti uuringusse ja nad said säilitusravina kas 8 või 12 nädala järel 5 mg/kg infliksimabi. Kui ravivastus säilitusravi ajal kadus, lubati suurendada annust (10 mg/kg) ja/või lühendada annustamisintervalli (8 nädalani). Seda kasutati kolmekümne kahe (32) uuringus osalenud lapse puhul (9 patsienti 8-nädalase annustamisintervalliga ja 23 patsienti 12-nädalase annustamisintervalliga säilitusravi grupis). Nendest patsientidest saadi pärast raviskeemi muutust kliiniline ravivastus kahekümne neljal patsiendil (75,0%).

Patsientide hulk, kellel 10. nädalal saadi kliiniline vastus, oli 88,4% (99/112). Patsientide hulk, kellel 10. nädalal saavutati kliiniline remissioon, oli 58,9% (66/112).

30. nädalal oli kliinilise remissiooni saavutanud patsientide hulk 8-nädalase annustamisintervalliga säilitusravi grupis (59,6%, 31/52) suurem kui 12-nädalase annustamisintervalliga grupis (35,3%, 18/51,  $p = 0,013$ ). 54. nädalal olid need näitajad vastavalt 8- ja 12-nädalase annustamisintervalliga säilitusravi gruppides 55,8% (29/52) ja 23,5% (12/51) ( $p < 0,001$ ).

Andmed fistulite kohta saadi PCDAI skooridest. 22 patsiendist, kellel olid ravi alguses fistulid, paranesid need 8- ja 12-nädalase annustamisintervalliga säilitusravi ühendatud gruppides 10, 30 ja 54 nädalaga täielikult vastavalt 63,6%-l (14/22), 59,1%-l (13/22) ja 68,2%-l (15/22).

Peale selle täheldati ravialgusega võrreldes elukvaliteedi ja kasvu statistiliselt olulist paranemist, samuti kortikosteroidide kasutamise olulist vähenemist.

### *Haavandiline koliit lastel (6- kuni 17-aastased)*

Infliksimabi efektiivsust ja ohutust hinnati mitmekeskuselises, randomiseeritud, avatud, paralleel-grupiga kliinilises uuringus (C0168T72) 60 lapsel vanuses 6 kuni 17 eluaastat (mediaanvanus 14,5 aastat), kellel oli mõõdukas kuni raske aktiivne haavandiline koliit (Mayo skoor 6 kuni 12; endoskoopia alamskoor  $\geq 2$ ) ja kelle ravivastus konventsionaalsele ravile oli ebapiisav. Uuringu alguses said 53% patsientidest immunomoduleerivat ravi (6-MP, AZA ja/või MTX) ja 62% kortikosteroide. Immunomodulaatorite kasutamise lõpetamine ja kortikosteroidide annuste järkjärguline vähendamine oli lubatud pärast nädalat 0.

Kõik patsiendid said 5 mg/kg infliksimabi induktsioonrežiimina nädalatel 0, 2 ja 6. Patsiendid, kellel ei tekkinud infliksimabile ravivastust 8. nädalal ( $n = 15$ ), ei saanud enam ravimit ja nad jäid ohutuselasele jälgimisele. 8. nädalal randomiseeriti 45 patsienti saama säilitusravina infliksimabi 5 mg/kg iga 8 või 12 nädala järel.

Kliinilise ravivastuse saavutasid 8. nädalal 73,3% patsientidest (44/60). Ravivastus 8. nädalal oli sarnane nii neil, kes enne uuringut ei kasutanud samaaegselt immunomodulaatoreid, kui ka neil, kes kasutasid. Kliiniline remissioon 8. nädalal oli 33,3% (17/51) mõõdetuna lastel esineva haavandilise koliidi aktiivsuse indeksi skoori järgi (*Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*, [PUCAI]).

54. nädalal olid kliinilise remissiooni PUCAI skoori järgi saavutanud 38% patsientidest (8/21) säilitusravi rühmas, kes said ravi iga 8 nädala järel, ja 18% patsientidest (4/22) säilitusravi rühmas, kes said ravi iga 12 nädala järel. Patsientidest, kes said uuringu alguses kortikosteroide, saavutasid

remissiooni ega võtnud 54. nädalal kortikosteroide 38,5% (5/13) säilitusravi rühmas, kes said ravi iga 8 nädala järel, ja 0% patsientidest (0/13) säilitusravi rühmas, kes said ravi iga 12 nädala järel.

Selles uuringus kuulus rohkem patsiente vanuserühma 12 kuni 17 eluaastat kui vanuserühma 6 kuni 11 eluaastat (45/60 vs. 15/60). Kuigi mõlemas alarühmas oli liiga väike arv patsiente, et saaks teha kindlaid järeldusi vanuse ja ravi tõhususe seose kohta, oli nooremas vanuserühmas suurem osakaal patsiente kui vanemas rühmas, kelle puhul pidi annust suurendama või ravi ebapiisava tõhususe pärast katkestama.

#### Muud näidustused lastel

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama viidatava ravimiga, mis sisaldab infliksimabi, läbi viidud reumatoidartriidi, juveniilse idiopaatilise artriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, psoriaasi ning Crohni tõve uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

### **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Infliksimabi ühekordse intravenoosse annuse 1, 3, 5, 10 või 20 mg/kg manustamisel suurenesid proportsionaalselt maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) ja AUC. Jaotusruumala püsiseisundi korral (mediaanne  $V_d$  3,0 kuni 4,1 liitrit) ei ole sõltuvuses manustatud annusest, mis osutab, et infliksimab jaotub peamiselt vaskulaarsüsteemis. Farmakokineetika ei ole sõltuvuses ajast. Infliksimabi eliminatsiooni rajad ei ole teada. Muutmata kujul infliksimab ei ole uriinis määratav. Suuri ajast või kaalust sõltuvaid erinevusi kliirensis või jaotuvusruumalas ei ole reumatoidartriidi patsientidel täheldatud. Infliksimabi farmakokineetikat eakatel patsientidel ei ole uuritud. Maksa- või neeruhaigustega patsientidel ei ole uuringuid tehtud.

Ühekordses annuses 3, 5 või 10 mg/kg oli mediaanne  $C_{max}$  vastavalt 77, 118 ja 277 µg/ml. Nende annuste lõpliku poolväärtusaja mediaan jäi vahemikku 8...9,5 ööpäeva. Enamikul patsientidest oli infliksimab seerumist määratav vähemalt 8 nädalat pärast soovitatava ühekordse annuse (5 mg/kg) manustamist Crohni tõve korral ja reumatoidartriidi iga 8 nädala järel manustatava säilitusannuse 3 mg/kg korral.

Infliksimabi korduv manustamine (5 mg/kg nädalatel 0, 2 ja 6 Crohni tõve fistulitega vormi raviks; 3 või 10 mg/kg iga 4 või 8 nädala järel reumatoidartriidi korral) viis infliksimabi vähese kogunemiseni seerumis pärast teist annust. Kliinilist tähendust omavat edasist kumuleerumist ei täheldatud. Enamikul Crohni tõve fistulitega vormi patsientidel oli infliksimab seerumis määratav 12 nädala jooksul (vahemikus 4...28 nädalat) pärast režiimi järgivat manustamist.

#### Lapsed

Haavandilise koliidiga (N = 60), Crohni tõvega (N = 112), juveniilse reumatoidartriidiga (N = 117) ja Kawasaki haigusega (N = 16) patsientidelt vanuses 2 kuud kuni 17 aastat kogutud andmete alusel viidi läbi populatsiooni farmakokineetika analüüs, millest selgus, et ekspositsioon infliksimabile on mittelineaarselt kehamassist sõltuv. Pärast infliksimabi manustamist annuses 5 mg/kg iga 8 nädala järel oli laste (vanuses 6 aastat kuni 17 aastat) eeldatav tasakaaluseisundi ekspositsioon infliksimabile (kõveraalline kontsentratsiooni-aja kõver tasakaaluseisundis,  $AUC_{ss}$ ) ligikaudu 20% madalam kui täiskasvanute eeldatav tasakaaluseisundi ekspositsioon. 2...6-aastastel lastel oli keskmine  $AUC_{ss}$  eeldatavalt ligikaudu 40% madalam kui täiskasvanutel, kuid selle hüpoteesi toetamiseks oli patsiente liiga vähe.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Infliksimab reageerib ainult inimese ja šimpansi, mitte teiste liikide  $TNF_\alpha$ -ga. Seetõttu on traditsioonilised mittekliinilised andmed ohutuse kohta infliksimabi puhul vähesed. Hiirtega tehtud arengutoksilisuse uuringutes, kus kasutati analoogilist hiire  $TNF_\alpha$  funktsionaalset aktiivsust selektiivselt

inhibeerivaid antikehi, ei täheldatud ravi toksilisust emasloomale, embrüotoksilisust ega teratogeensust. Fertiilsuse ja üldise paljunemisfunktsiooni uuringutes vähenes analoogse antikeha manustamise järgselt tiinete hiirte hulk. Ei ole teada, kas antud efekt tekkis mõjust isastele ja/või emastele isenditele. Hiirte 6 kuu pikkuses kordutoksilisuse uuringus, kus kasutati samu analoogilisi hiire TNF $\alpha$  vastaseid antikehi, täheldati mõnedel ravi saanud isasloomadel kristallilise sedimendi teket silmaläätse kapslile. Patsientidele ei ole tehtud spetsiifilisi oftalmoloogilisi läbivaatusi, et uurida antud nähtuse esinemist inimestel.

Infliksimabi kartsinogeenset potentsiaali ei ole pikaajalistes uuringutes hinnatud. TNF $\alpha$ -defektsete hiirtega läbi viidud uuringutes on näidatud, et tuumorite esinemine tundud kasvajate initsiaatorite ja/või promootorite mõjul ei suurene.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Sahharoos

Polüsorbaat 80

Naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat (pH reguleerimiseks)

Dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat (pH reguleerimiseks)

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

#### Enne manustamiskõlblikuks muutmist

4 aastat temperatuuril 2 °C...8 °C.

Flixabi't võib hoida temperatuuril kuni maksimaalselt 25 °C ühe kuni kuue kuu pikkuse perioodi, kuid mitte kauem esialgsest kõlblikkusajast. Karbile tuleb märkida uus kõlblikkusaeg. Pärast külmkapist väljavõtmist ei tohi Flixabi't tagasi külmkappi säilitamiseks panna.

#### Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

Lahjendatud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 34 päeva jooksul temperatuuril 2 °C kuni 8 °C ning lisaks sellele pärast külmkapist väljavõtmist 24 tunni jooksul temperatuuril 25 °C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb infusioonilahus kohe manustada, selle säilitusaja ja -tingimuste eest vastutab kasutaja ja need ei tohi üldjuhul ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.1

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Säilitamistingimused temperatuuril kuni 25 °C enne ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

I tüüpi klaasist viaal, mis on suletud kummikorgi ja alumiiniumist rõhkklambriga ning kaitstud plastikümbrisega.

Flixabi on saadaval pakendites, milles on 1, 2, 3, 4 või 5 vial(i).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

1. Arvutage välja vajalik annus ja vajaminevate Flixabi vialide hulk. Iga Flixabi vial sisaldab 100 mg infliksimabi. Arvutage välja manustamiskõlblikuks muudetud Flixabi-lahuse kogumaht.
2. Aseptilistes tingimustes lahustage iga Flixabi viali sisu 10 ml süstevees, kasutades selleks 21 G (0,8 mm) või peenema nõelaga süstalt. Eemaldage viali kaitse ja pühkige kork 70%-lise alkoholiga niisutatud lapiga puhtaks. Suruge nõel läbi viali kummikorgi keskosa ja juhtige süstevee juga vastu viali klaasseina. Liigutage lahust viali õrnalt keerutades, et pulber lahustuks. Vältige pikaajalist ja jõulist raputamist. **ÄRGE LOKSUTAGE!** Manustamiskõlblikuks muutmise käigus moodustub lahuses sageli vahtu. Laske manustamiskõlblikuks muudetud lahusel 5 minutit seista. Kontrollige, et lahus oleks värvitu või helekollakas ja opalestseeruv. Kuna infliksimab on valk, võivad lahuses moodustuda mõned väikesed läbipaistvad osakesed. Lahust ei tohi kasutada, kui märkate hägustumist, värvuse muutumist või võõrkehi.
3. Lahjendage kogu manustamiskõlblikuks muudetud Flixabi-lahuse annus 250 ml-s 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuses. Ärge lahjendage manustamiskõlblikuks muudetud Flixabi lahust ühegi teise lahustiga. Lahjendamiseks eemaldage esmalt 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi sisaldavast 250 ml-st klaaspudelist või infusioonikotist manustamiskõlblikuks muudetud Flixabi-lahusega võrdne maht naatriumkloriidi infusioonilahust. Lisage kogu manustamiskõlblikuks muudetud Flixabi-lahus aeglaselt 250 ml infusioonipudelis või -kotti. Segage ettevaatlikult. Suuremate kui 250 ml koguste jaoks kasutage suuremat infusioonikotti (nt 500 ml, 1 000 ml) või kasutage mitut 250 mg infusioonikotti, et tagada infusioonilahuse kontsentratsiooni püsimine alla 4 mg/ml. Kui infusioonilahust on pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist hoitud külmkapis, siis tuleb see 3 tundi varem külmkapist välja võtta ja lasta soojeneda toatemperatuurini (25 °C), enne kui võib alustada punktiga 4 (infusioon). Säilitamine kauem kui 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C kehtib üksnes infusioonikotis Flixabi ettevalmistamisel.
4. Infundeerige lahus perioodi jooksul, mis ei oleks lühem soovituslikust infusiooniajast (vt lõik 4.2). Preparaadi manustamiseks kasutage ainult steriilset, mittepürogeenset, madala valgusiduvusega filtrit (poori suurus 1,2 µm või väiksem). Kuna preparaadis ei ole säilitusaineid, on soovitav alustada infusioonilahuse manustamist võimalikult ruttu, hiljemalt 3 tunni jooksul manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise hetkest. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmise / lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes (vt lõik 6.3 eespool). Ärge säilitage järele jäänud infusioonilahust järgmiseks kasutamiskorraks.
5. Füüsilisi ja biokeemilisi sobivusuringuid Flixabi samaaegseks manustamiseks teiste ravimitega ei ole tehtud. Ärge infundeerige Flixabi't teiste ravimitega sama veenitee kaudu.
6. Enne ravimi manustamist kontrollige Flixabi't visuaalselt, et neis ei esineks tahkeid osakesi ja värvuse muutusi. Lahust ei tohi kasutada kui märkate hägustumist, värvuse muutumist või võõrkehi.
7. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1106/001  
EU/1/16/1106/002  
EU/1/16/1106/003  
EU/1/16/1106/004  
EU/1/16/1106/005

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. mai 2016  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 11. veebruar 2021

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**

### Bioloogilise toimeaine tootja(te) nimi ja aadress

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

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

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;



- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Koolitusprogramm sisaldab patsiendi meeldetuletuskaarti, mis antakse patsiendi kätte. Kaart on ette nähtud selleks, et tuletada meelde vajadus registreerida spetsiifiliste testide kuupäevad ja tulemused ning et patsiendil oleks lihtsam anda spetsiifilist informatsiooni tervishoiutöötaja(te)le, kes teda selle ravimpreparaadiga ravivad.

**Patsiendi meeldetuletuskaardil** peavad olema järgmised põhipunktid.

- Meeldetuletus, et patsient peab näitama patsiendi meeldetuletuskaarti kõigile teda ravivatele tervishoiutöötajatele (kaasa arvatud kiirabisituatsioonides), ja teade tervishoiutöötajatele, et patsient kasutab Flixabi't
- Meeldetuletus, et vajalik on üles kirjutada ravimi nimi ja partii number
- Korraldus kirjutada üles tuberkuloosi sõeltestide tüüp, kuupäev ja tulemus
- Teave, et ravi Flixabi'ga võib suurendada riski tõsiste infektsioonide/sepsise, oportunistlike infektsioonide, tuberkuloosi, B-hepatiidi reaktivatsiooni tekkeks ning BCG-haiguse tekkeks imikutel, kes üsasiseselt või imetamise kaudu puutusid kokku infliksimabiga; teave, millal tuleb pöörduda abi saamiseks tervishoiutöötaja poole
- Ravimit välja kirjutava arsti kontaktandmed

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLINE KARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Flixabi 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
infliksimab  
*Infliximabum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 100 mg infliksimabi.  
Pärast lahustamist sisaldab üks milliliiter 10 mg infliksimabi.

#### 3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, polüsorbaat 80, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat ja dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

- 1 viaal
- 2 viaali
- 3 viaali
- 4 viaali
- 5 viaali

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravenoosne  
Enne kasutamist lahustada ja lahjendada.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP  
EXP, säilitamisel väljaspool külmkappi:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis

Võib hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) ühe kuni kuue kuu pikkuse perioodi, kuid mitte ületades algset kõlblikkusaega.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1106/001 1 viaal  
EU/1/16/1106/002 2 viaali  
EU/1/16/1106/003 3 viaali  
EU/1/16/1106/004 4 viaali  
EU/1/16/1106/005 5 viaali

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood**

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL  
VIAALI SILT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Flixabi 100 mg kontsentradi pulber  
infixsimab  
Intravenoosne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

**4. PARTII NUMBER**

Lot:

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

100 mg

**6. MUU**

<p style="text-align: center;"><b>Flixabi 100 mg infliksimab</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Patsiendi meeldetuletuskaart</b></p> <p>Patsiendi nimi: Arsti nimi: Arsti telefoninumber:</p> <p>See patsiendi meeldetuletuskaart sisaldab olulist ohutusalast teavet, mida peate silmas pidama enne Flixabi-ravi ja ka ravi vältel.</p> <p>Näidake seda kaarti kõikidele teid ravivatele arstidele.</p> <p>Lugege palun hoolikalt Flixabi pakendi infolehte, enne kui hakkate seda ravimit kasutama.</p> <p>Flixabi-ravi alguse kuupäev:</p> <p>Praegused manustamised:</p> <p>On oluline, et teie ja teie arst märgiksite üles ravimi nime ja partii numbri.</p> <p>Paluge oma arstil siia kirja panna viimas(t)e tuberkuloosiuuringu(te) tüüp ja kuupäev: Uuring: Kuupäev: Tulemus:</p> <p>Alati kui te lähete mis tahes arsti juurde, võtke palun kindlasti kaasa ka nimekiri kõigist teistest ravimitest, mida te kasutate.</p> <p>Allergiaste loetelu:</p> <p>Teiste ravimite loetelu:</p>	<p><b>Infektsioonid</b></p> <p><b>Enne ravi Flixabi'ga</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rääkige oma arstile, kui teil on infektsioon, isegi kui see on väga väike.</li> <li>• Väga tähtis on informeerida arsti, kui teil on kunagi olnud tuberkuloos või kui te olete olnud lähedases kontaktis inimesega, kellel on olnud tuberkuloos. Teie arst kontrollib teid, et näha, kas teil on tuberkuloos. Paluge oma arsti kirjutada kaardile üles teie viimas(t)e tuberkuloosi uuringu(te) tüüp ja kuupäev.</li> <li>• Rääkige oma arstile, kui teil on B-hepatiit või kui teate või kahtlustate, et olete B-hepatiidi viiruse kandja.</li> </ul> <p><b>Ravi ajal Flixabi'ga</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rääkige kohe oma arstile, kui teil on infektsiooni nähud. Nähtude hulka kuuluvad palavik, väsimuse tunne, (püsiv) köha, hingeldus, kehakaalu langus, öine higistamine, kõhulahtisus, haavad, probleemid hammastega, põletav tunne urineerimisel või gripitaolised nähud.</li> </ul> <p><b>Rasedus, imetamine ja vaksineerimine</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Juhul, kui olete raseduse ajal saanud Flixabi't või kui te imetate, on oluline, et mainiksite seda oma lapse arstile enne, kui laps mõne vaktsiini saab. Teie laps ei tohi saada elusvaktsiini, nt BCG-d (kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks) 12 kuu jooksul pärast sündi ega sel ajal, kui te teda imetate, välja arvatud juhul, kui teie lapse arst soovib teisiti.</li> </ul> <p>Kandke seda kaarti kaasas 4 kuu jooksul pärast viimase Flixabi annuse manustamist ja raseduse korral 12 kuud pärast lapse sündi. Kõrvaltoimed võivad tekkida kaua aega pärast viimast annust.</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Flixabi 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber infliksimab (*infliximabum*)

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Teie arst annab teile lisaks patsiendi meeldetuletuskaardi, mis sisaldab olulist ohutusalast informatsiooni, mida peate silmas pidama enne Flixabi-ravi ja kogu ravi vältel.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Flixabi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Flixabi saamist
3. Kuidas Flixabi't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Flixabi't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Flixabi ja milleks seda kasutatakse

Flixabi toimeaine on, infliksimab. Infliksimab on monoklonaalne antikeha - teatud tüüpi valk, mis organismis kinnitub teatud sihtmärkide (nimetatakse TNF (tuumorinekroosifaktor) alfa) külge.

Flixabi kuulub ravimite gruppi, mida nimetatakse TNF-i blokaatoriteks. Seda kasutatakse täiskasvanutel järgmiste põletikuliste haiguste korral:

- reumatoidartriit;
- psoriaatiline artriit;
- anküloseeriv spondüliit (Behterevi tõbi);
- psoriaas.

Flixabi't kasutatakse ka täiskasvanutel ja 6-aastastel ja vanematel lastel:

- Crohni tõve korral;
- haavandilise koliidi korral.

Flixabi toimib, kinnitudes valikuliselt TNF alfa külge ja blokeerides selle toimet. TNF alfa osaleb organismi põletikulistes protsessides. TNF alfat blokeerides ssab vähendada teie organismis põletikku.

#### Reumatoidartriit

Reumatoidartriit on põletikuline liigeste haigus. Aktiivse reumatoidartriidi korral antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile Flixabi't, mida te võtate kombinatsioonis teise ravimiga, mida nimetatakse metotreksaadiks, eesmärgiga:

- vähendada haigusnähte ja sümptomeid;
- aeglustada teie liigeste kahjustumist;
- parandada teie füüsilist funktsiooni.

#### Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, millega tavaliselt kaasub psoriaas. Kui te põete aktiivset psoriaatilist artriiti, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile Flixabi't, eesmärgiga:

- vähendada haigusnähte ja sümptomeid;
- aeglustada teie liigeste kahjustumist;

- parandada teie füüsilist funktsiooni.

### **Anküloseeriv spondüliit (Behterevi tõbi)**

Anküloseeriv spondüliit on selgroo põletikuline haigus. Kui te põete anküloseerivat spondüliiti, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile Flixabi't, eesmärgiga:

- vähendada haigusnähte ja sümptomeid;
- parandada teie füüsilist funktsiooni.

### **Psoriaas**

Psoriaas on naha põletikuline haigus. Kui teil on mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas, antakse teile esmalt teisi ravimeid või tehakse teisi raviseid, nagu valgusravi. Kui need ravimid või ravid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile Flixabi't, eesmärgiga vähendada haigusnähte ja sümptomeid.

### **Haavandiline koliit**

Haavandiline koliit on soole põletikuline haigus. Kui teil on haavandiline koliit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi ravimitele piisavalt hästi, antakse teile selle haiguse raviks Flixabi't.

### **Crohni tõbi**

Crohni tõbi on soole põletikuline haigus. Kui teil on Crohni tõbi, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile Flixabi't eesmärgiga:

- ravida aktiivset Crohni tõbe;
- vähendada soole ja naha vahel olevate ebanormaalsete avatud ühenduste (fistulite) arvu, kui teised ravimid või kirurgilised protseduurid ei ole aidanud.

## **2. Mida on vaja teada enne Flixabi saamist**

### **Flixabi't ei tohi teile manustada**

- kui olete infliksimabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te olete allergiline (ülitundlik) valkude suhtes, mida saadakse hiirtelt;
- kui teil on tuberkuloos või mõni muu tõsine infektsioon, nagu kopsupõletik või sepsis;
- kui teil on südamepuudulikkus, mis on mõõdukas või raske.

Ärge kasutage Flixabi'i, kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta. Kui te ei ole kindel, rääkige neist oma arstiga, enne kui teile manustatakse Flixabi't.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne ravi või ravi ajal Flixabi'ga pidage nõu oma arstiga:

#### kui olete varem saanud ravi infliksimabi sisaldava ravimiga

- Rääkige oma arstile kui te olete minevikus saanud ravi infliksimabi sisaldavate ravimitega ja alustate nüüd uuesti Flixabi-ravi.
- Kui teie infliksimabravis olnud enam kui 16-nädalane vaheaeg, on ravi alustamisel suurenenud risk allergiliste reaktsioonide tekkeks.

#### Infektsioonid

- Rääkige oma arstile enne Flixabi manustamist, kui teil on infektsioon, isegi kui see on väga väike.
- Rääkige oma arstile enne Flixabi manustamist, kui te kunagi olete elanud või reisinud piirkonnas, kus on sagedased sellised infektsioonid nagu histoplasmoos, koktsidioidmükoos või blastomükoos. Need infektsioonid on põhjustatud spetsiifilist tüüpi seentest, mis võivad avaldada mõju kopsudele või teie teistele kehaosadele.
- Te võite kergemini nakatuda infektsioonidesse, kui teid ravitakse Flixabi'ga. Kui olete 65-aastane või vanem, on teie risk suurem.

- Need infektsioonid võivad olla tõsised ning nende hulka võivad kuuluda tuberkuloos, viiruste, seente, bakterite või teiste keskkonna mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid ning sepsis, mis võib olla eluohtlik.

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad ravi ajal Flixabi'ga infektsiooni nähud. Nähtude hulka kuuluvad palavik, köha, gripitaolised nähud, halb enesetunne, punane või kuum nahk, haavad või probleemid hammastega. Teie arst võib soovitada ravi Flixabi'ga ajutiselt peatada.

### Tuberkuloos

- Väga tähtis on, et informeerikssite oma arsti, kui teil on kunagi olnud tuberkuloos või kui te olete olnud lähedases kontaktis inimesega, kellel on või on olnud tuberkuloos.
- Teie arst kontrollib teid, et näha, kas teil on tuberkuloos. Flixabi'ga ravitud patsientidel on teatatud tuberkuloosi juhtudest, isegi neil patsientidel, keda on juba ravitud tuberkuloosivastaste ravimitega. Teie arst paneb need testid teie patsiendi meeldetuletuskaardile kirja.
- Kui teie arst leiab, et teil on risk haigestuda tuberkuloosi, võidakse teid ravida tuberkuloosi ravimitega, enne kui teile manustatakse Flixabi't.

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad tuberkuloosi nähud ravi ajal Flixabi'ga. Nähtude hulka kuuluvad püsiv köha, kehakaalu langus, väsimuse tunne, palavik, öine higistamine.

### B-hepatiidi viirus

- Rääkige oma arstile enne Flixabi manustamist, kui te olete B-hepatiidi viiruse kandja või kui teil on kunagi olnud B-hepatiit.
- Rääkige oma arstile, kui te arvate, et teil võib olla risk nakatuda B-hepatiiti.
- Teie arst peab teid kontrollima B-hepatiidi viiruse suhtes.
- Ravi TNF-i blokaatoritega nagu Flixabi võib põhjustada B-hepatiidi viiruse reaktivatsiooni patsientidel, kes on selle viiruse kandjad. See võib mõnedel juhtudel olla eluohtlik.

### Südamehaigused

- Rääkige oma arstile, kui teil on mõni südamehaigus, nagu kerge südamepuudulikkus.
- Teie arst soovib teie südant hoolikalt jälgida.

Rääkige kohe oma arstile kui teil tekivad uued südamepuudulikkuse nähud või olemasolevate nähtude halvenemine ravi ajal Flixabi'ga. Nähtude hulka kuuluvad hingeldus või jalgade paistetused.

### Vähk ja lümfoom

- Rääkige oma arstile enne Flixabi manustamist, kui teil on või on kunagi olnud lümfoom (üks verevähi tüüp) või mis tahes muud tüüpi vähk.
- Patsientidel, kellel on raske reumatoidartriit ja kellel see haigus on olnud pikka aega võib olla suurem risk lümfoomi tekkeks.
- Lastel ja täiskasvanutel, kes võtavad Flixabi't, võib olla suurenenud risk lümfoomi või muu vähi tekkeks.
- Mõnel TNF-blokaatoritega, sh Flixabi'ga, ravitud patsiendil, on tekkinud harva esinev vähi tüüp, mida nimetatakse hepatospleeniliseks T-rakuliseks lümfoomiks. Enamik nendest patsientidest olid teismelised poisid või noored mehed ning enamikul neist oli Crohni tõbi või haavandiline koliit. Seda tüüpi vähk on tavaliselt lõppenud surmaga. Peaaegu kõik need patsiendid olid TNF-blokaatoritele lisaks saanud ravimeid, mis sisaldasid asatiopriini või 6-merkaptopuriini.
- Mõnel patsiendil, keda on ravitud infliksimabiga, on tekkinud teatud tüüpi nahavähk. Teatage oma arstile, kui ravi ajal või pärast seda esineb mis tahes nahamuutusi või kui nahale tekivad vohandid.
- Mõnel naisel, kes on reumatoidartriidi tõttu saanud ravi infliksimabiga, on tekkinud emakakaelavähk. Naistel, sh üle 60 aasta vanustel naistel, kes võtavad infliksimabi, võib arst soovitada regulaarseid emakakaelavähi sõeluuringuid.

### Kopsuhaigus või krooniline suitsetamine

- Rääkige oma arstile enne Flixabi manustamist, kui teil on kopsuhaigus, mida nimetatakse krooniliseks obstruktiivseks kopsuhaiguseks (KOK) või kui te olete krooniline suitsetaja.
- Patsientidel, kellel on KOK ja patsientidel, kes on kroonilised suitsetajad, võib Flixabi kasutamisega olla suurenenud kasvaja tekkerisk.

### Närvisüsteemi haigus

- Rääkige oma arstile, kui teil on või on kunagi olnud probleem, mis mõjutab teie närvisüsteemi, enne kui teile manustatakse Flixabi't. Siia kuuluvad hulgiskleroos, Guillan-Barre sündroom, kui teil on krambihood või teil on diagnoositud "optiline neuriit".

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad närvihäiguse sümptomid Flixabi-ravi ajal. Nähtude hulka kuuluvad muutused nägemises, nõrkus kätes või jalgades, mis tahes kehaosa tuimus või surin.

### Ebanormaalsed naha uurised

- Rääkige oma arstile, kui teil on nahas mis tahes ebanormaalseid uuriseid (fistulid), enne kui teile manustatakse Flixabi't.

### Vaktsineerimised

- Rääkige oma arstiga, kui teid on hiljuti vaktsineeritud või teil plaanitakse seda teha.
- Te peate tegema soovitatavad vaktsineerimised enne ravi alustamist Flixabi'ga. Flixabi kasutamise ajal võib teile teha teatud vaktsineerimisi, kuid teile ei tohi manustada elusvaktsiine (vaktsiine, mis sisaldavad elus nõrgestatud haigusetekiitajaid), sest need võivad põhjustada infektsioone.
- Kui te saite raseduse ajal Flixabi't, võib ka teie lapsel esimesel eluaastal esineda kõrge risk infektsiooni tekkeks elusvaktsiini manustamise tagajärjel. On oluline, et te räägite oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma Flixabi kasutamisest, et nad saaksid otsustada, millal tohib teie last vaktsineerida, sealhulgas elusvaktsiinidega, nagu BCG-vaktsiin (kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks).
- Kui te imetate, on tähtis rääkida oma lapse arstile ja teistele tervishoiutöötajatele, et te kasutate Flixabi't, enne kui teie lapsele manustatakse mis tahes vaktsiini. Lisateavet vt lõigust „Rasedus ja imetamine“.

### Terapeutilised nakkusetekitajad

- Rääkige oma arstiga, kui te olete hiljuti saanud või teile kavatsatakse anda terapeutilisi nakkusetekitajaid (nt BCG instillatsioon vähi raviks).

### Kirurgilised operatsioonid või hambaravi protseduurid

- Rääkige oma arstile, kui teil on plaanis mis tahes kirurgilised operatsioonid või hambaravi protseduurid.
- Rääkige oma kirurgile või hambaarstile, et te saate ravi Flixabi'ga, näidates talle oma patsiendi meeldetuletuskaarti.

### Maksaprobleemid

- Mõnedel infliksimabi saavatel patsientidel on tekkinud tõsised maksaprobleemid. Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad maksaprobleemide sümptomid ravi ajal Flixabi'ga. Nähtudeks on silmade ja naha kollasus, tumepruuni värvusega uriin, valu või turse paremal ülakõhus, liigesevalud, nahalööbed või palavik.

### Vererakkude väike arv

- Mõnedel infliksimabi saavatel patsientidel ei pruugi kehas tekkida piisavalt vererakkusid, mis aitavad võidelda infektsioonidega või aidata peatada verejooksu.

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad ravi ajal Flixabi'ga sümptomid, mis viitavad väikesele vererakkude arvule. Nähtudeks on püsiv palavik, kergemini tekkivad veritsused või verevalumid, väikesed punased või lillad täpid, mis on tingitud nahaalusest veritsusest, või kahvatu jume.

### Immuunsüsteemi häire

- Mõnedel infliksimabi saavatel patsientidel on tekkinud sümptomid, mis viitavad luupuseniemelisele immuunsüsteemi häigusele.

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad ravi ajal Flixabi'ga sümptomid, mis viitavad luupusele. Nähtudeks on liigesevalu või lööve põskedel või käsivartel, mis on tundlik päikesevalguse suhtes.

## Lapsed ja noorukid

Eelnev info kehtib ka laste ja noorukite puhul. Lisaks:

- Mõnedel TNF-i blokeerivaid ravimeid, nagu Flixabi, võtnud lastel ja teismelistel patsientidel esines vähi juhtumeid, sealhulgas ebatavalist tüüpi, mis mõnel korral lõppesid surmaga.
- Flixabi't võtnud lastel tekkis infektsioone sagedamini kui täiskasvanutel.
- Lastel peavad soovitatavad vaksineerimised olema teostatud enne ravi alustamist Flixabi'ga. Ravi ajal Flixabi'iga tohib lastele teha teatud vaksineerimisi, kuid elusvaktsiine ei tohi Flixabi'i kasutamise ajal manustada.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülaltoodust kehtib teie kohta, rääkige sellest oma arstiga, enne kui teile Flixabi't manustatakse.

## Muud ravimid ja Flixabi

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Patsiendid, kellel on põletikulised haigused võtavad juba ravimeid oma haiguse raviks. Need ravimid võivad tekitada kõrvaltoimeid. Teie arst annab teile nõu, milliste teiste ravimite kasutamist te peate jätkama Flixabi saamise ajal.

Eeskätt rääkige oma arstile, kui te kasutate mõnda järgmistest ravimitest:

- ravimid, mis mõjutavad teie immuunsüsteemi;
- Kineret (mis sisaldab anakinrat). Flixabi't ja Kineret'i ei tohi koos kasutada;
- Orenzia (mis sisaldab abatsepti). Flixabi't ja Orenzia't ei tohi koos kasutada.

Flixabi kasutamise ajal ei tohi te saada elusvaktsiine (nt BCG-vaktsiini). Kui kasutasite Flixabi't raseduse ajal või kui te saate Flixabi't imetamise ajal, rääkige Flixabi kasutamisest oma lapse arstile ja teistele teie lapsega tegelevatele tervishoiutöötajatele, enne kui laps saab mõne vaktsiini.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülaltoodust kehtib teie kohta, rääkige sellest oma arsti või apteekriga enne Flixabi kasutamist.

## Rasedus, imetamine ja viljakus

- Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Flixabi't tohib kasutada raseduse või imetamise ajal üksnes juhul kui teie arst peab seda hädavajalikuks.
- Te peaksite vältima rasestumist, kui teid ravitakse Flixabi'ga, ja 6 kuud pärast seda, kui teil lõpetatakse ravi Flixabi'ga. Vestelge oma arstiga rasestumisvastaste vahendite kasutamisest selle ravi ajal.
- Kui te saite raseduse ajal Flixabi't, võib teie lapsel esineda kõrge risk infektsiooni tekkeks.
- On oluline, et te räägite oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma Flixabi kasutamisest enne, kui teie lapsele manustatakse mis tahes vaktsiini. Kui saite raseduse ajal Flixabi't, võib BCG-vaktsiini (kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks) tegemine lapsele 12 kuu jooksul alates sünnist põhjustada raskete tüsistustega infektsiooni, sh surma. 12 kuu jooksul pärast sündi ei tohi teie laps saada elusvaktsiine, nagu BCG-vaktsiin, välja arvatud juhul, kui teie lapse arst soovib teisiti. Lisateavet vt vaksineerimist kirjeldavast lõigust.
- Kui te imetate, on tähtis rääkida oma lapse arstile ja teistele tervishoiutöötajatele, et te kasutate Flixabi't, enne kui teie lapsele manustatakse mis tahes vaktsiini. Imetamise ajal ei tohi teie laps saada elusvaktsiine, välja arvatud juhul, kui teie lapse arst soovib teisiti.
- On leitud, et lastel, kes on sündinud raseduse ajal Flixabi-ravi saanud naistel, on valgete vereliblede arv tugevasti langenud. Kui teie lapsel on pidevalt palavikud või nakkused, võtke viivitamata ühendust oma lapse arstiga.

## Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Flixabi mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet, nt peeringlus, vertiigo.

### **Flixabi sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“. Kuid enne Flixabi't teile manustamist segatakse see naatriumi sisaldava lahusega. Rääkige oma arstile, kui olete madala naatriumisaldusega dieedil.

### **3. Kuidas Flixabi't kasutada**

#### **Reumatoidartriit**

Tavaline annus on 3 mg iga kg kehakaalu kohta.

#### **Psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit (Behterevi tõbi), psoriaas, haavandiline koliit ja Crohni tõbi**

Tavaline annus on 5 mg iga kg kehakaalu kohta.

#### **Kuidas Flixabi't manustatakse**

- Flixabi't manustab teile arst või haiglaõde.
- Teie arst või haiglaõde valmistavad ravimi infusiooniks ette.
- Ravim manustatakse infusioonina (tilgana) 2 tunni jooksul ühte teie veenidesttavaliselt teie käsivarrel. Pärast kolmandat ravi võib teie arst otsustada teile Flixabi't annuse manustada 1-tunni jooksul.
- Teid jälgitakse sel ajal, kui teile Flixabi't manustatakse, ja ka 1 kuni 2 tunni jooksul pärast seda.

#### **Kui palju Flixabi't manustatakse**

- Arst otsustab teie annuse ja selle, kui sageli teile Flixabi't manustatakse. See sõltub teie haigusest, kehakaalust ja sellest, kui hästi teie haigus allub Flixabi'le.
- Allpoololev tabel näitab, kui sageli teile seda ravimit antakse pärast esimese annuse manustamist.

2. annus	2 nädalat pärast teie 1. annus
3. annus	6 nädalat pärast teie 1. annus
Järgnevad annused	Iga 6 kuni 8 nädala järel sõltuvalt teie haigusest

#### **Kasutamine lastel ja noorukitel**

Flixabi't võib lastel ja noorukitel kasutada vaid siis, kui neil ravitakse Crohni tõbe või haavandilist koliiti. Need lapsed peavad olema 6-aastased või vanemad.

#### **Kui teile manustatakse Flixabi't rohkem, kui ette nähtud**

Kuna seda ravimit manustab teile teie arst või haiglaõde, on ebatõenäoline, et teile manustatakse liiga suur kogus. Liiga suure koguse Flixabi manustamisel puuduvad teadaolevalt kõrvaltoimed.

#### **Kui te unustate või jätate Flixabi infusiooni vahele**

Kui te unustate või jätate vahele kokkulepitud Flixabi manustamise, leppige kokku uus aeg niipea kui võimalik.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Enamik kõrvaltoimeid on kerged või möödukad, kuid mõnedel patsientidel võivad esineda tõsisemad kõrvaltoimed ja need võivad vajada ravi. Kõrvaltoimed võivad tekkida ka pärast seda kui teie ravi Flixabi'ga on lõppenud.

#### **Informeerige kohe oma arsti, kui te märkate midagi järgnevast:**

- **allergilise reaktsiooni nähud**, nagu näo, huulte, suu või kõri turse, mis võib põhjustada ka neelamis- või hingamisraskusi, nahalööve, nõgeslööve, käte, jalgade või pahklude turse. Mõned

neist kõrvaltoimetest võivad olla tõsised või eluohtlikud. Allergiline reaktsioon võib toimuda 2 tunni jooksul alates teie infusioonist või hiljem. Teiste kuni 12 päeva pärast teie infusiooni tekkida võivate allergiliste kõrvaltoimete nähtude hulka kuuluvad valu lihastes, palavik, liigesvalu või valu lõualuus, kurguvalu või peavalu;

- **südamehaiguse nähud**, nagu ebamugavustunne või valu rinnus, valu käsivarres, kõhuvalu, hingeldus, ärevus, joobnud tunne, pearinglus, minestus, higistamine, iiveldus, oksendamine, südamepekslemine või värinad rinnus, kiire või aeglane südame löögisagedus ja jalgade turse;
- **infektsiooni nähud (sealhulgas tuberkuloos)**, nagu palavik, väsimuse tunne, kõha, mis võib olla püsiv, hingeldus, gripitaolised sümptomid, kehakaalu langus, öine higistamine, kõhulahtisus, haavad, mäda kogunemine sooles või päraku ümbruses (abstsess), probleemid hammastega või põletav tunne urineerimisel;
- **võimalikud vähktõve tunnused**, sh näiteks (loetelu ei ole ammendav) lümfisõlmede turse, kehakaalu langus, palavik, ebatavalised nahasõlmekehed, sünnimärkide või naha värvuse muutused või ebatavaline veritsus tupest;
- **kopsuhaiguse nähud**, nagu köhimine, hingamisraskused või pitsitustunne rinnus;
- **närvisüsteemi haiguse nähud (sealhulgas silmaprobleemid)**, nagu insuldi nähud (järsku tekkiv tuimus või nõrkus näos, käes või jalgas, eriti ühel kehapoolel; järsku tekkiv segasus, kõne- või arusaamise raskused; nägemishäired ühes või mõlemas silmas; raskused kõndimisel, pearinglus, tasakaalu või koordineerimise kadu või tugev peavalu), krampid, mis tahes kehaosa kihelustunne/tuimus või käte või jalgade nõrkus, silmanägemise muutused, nagu kahelinägemine või muud silmaprobleemid;
- **maksahaiguse** (sh B-hepatiidi infektsioon, kui teil on varem olnud B-hepatiit) **nähud**, nagu silmade või naha kollasus, tumepruuni värvusega uriin, valu või turse paremal ülakõhus, liigesevalud, nahalööbed või palavik;
- **immuunsüsteemi häire nähud**, nagu liigesevalu või lööve põskedel või käsivartel, mis on tundlik päikesevalguse suhtes (luupus), või kõha, hingeldus, palavik või nahalööve (sarkoidoos);
- **verepildi muutuse nähud**, nagu pidev palavik, kergem verejooksu või sinikate teke, väikesed punased või lillad täpid nahal, mis on tingitud nahaalusest veritsusest, või kahvatus;
- **tõsiste nahaprobleemide nähud**, nagu kehatüvel esinevad punakad märklaualaadsed täpid või ringjad laigud, mille keskel on tihti vill; naha irdumine ja ketendus (koorumine) suurtel aladel; haavandid suus, kurgus, ninas, suguelunditel ja silmades või väikesed mädasisaldusega punnid, mis võivad levida üle kogu keha. Nende nahareaktsioonidega võib kaasneda palavik.

Informeerige oma arsti kohe, kui te märkate midagi ülaltoodust.

Infliksimabi kasutamisel on esinenud järgmised kõrvaltoimed:

**Väga sage** (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- kõhuvalu, halb enesetunne;
- viirusnakkused, nagu herpes või gripp;
- ülemiste hingamisteede nakkused, nt ninakõrvalurkepõletik;
- peavalu;
- infusioonist põhjustatud kõrvaltoime;
- valu.

**Sage** (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- muutused maksa töös, maksaensüümide aktiivsuse tõus (kajastuvad vereproovides);
- kopsu- või rindkere infektsioonid, nagu bronhiit või kopsupõletik;
- raske või valulik hingamine, valu rinnus;
- verejooks maos või sooltes, kõhulahtisus, seedehäire, kõrvetised, kõhukinnisus;
- nõgestõve tüüpi lööve (nõgeslööve), sügelev lööve või nahakuivus;
- tasakaaluprobleemid või pearinglus;
- palavik, suurenenud higistamine;
- vereringeprobleemid, nagu madal või kõrge vererõhk;
- sinikate teke, kuumahood või ninaverejooks; soe, punane nahk (punetus);
- väsimuse või nõrkuse tunne;



- bakteriaalsed nakkused, nagu veremürgitus, mädapaise või nahapõletik (tselluliit);
- naha seeninfektsioon;
- vereprobleemid, nagu kehvvveresus või madal valgete vereliblede arv;
- paistes lümfisõlmed;
- depressioon, uneprobleemid;
- silmaprobleemid, sealhulgas punetavad silmad ja põletikud;
- kiire südame löögisagedus (tahhükardia) või südameklõppimine;
- valu liigestes, lihastes või seljas;
- kuseteede põletik;
- psoriaas (ehk soomussammaspool), nahaprobleemid, nagu nt ekseem ja juuste kadu;
- süstekoha reaktsioonid, nagu valu, turse, punetus või sügelus;
- külmavärinad, vedeliku kogunemine naha alla, mis põhjustab turset;
- tuimus või kihelustunne.

#### **Aeg-ajalt** (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- verekogumid väljaspool veresooni (hematoom) või verevalumite teke;
- verevarustuse puudulikkus, veeni turse;
- nahaprobleemid, nagu villide teke, soolatüükad, naha ebatavaline värvumine või pigmentatsioon või turses huuled või nahapaksendid või punetav, ketendav ja irduv nahk;
- rasked allergilised reaktsioonid (nt anafülaksia), immuunsüsteemi häire, mida nimetatakse luupuseks, allergilised reaktsioonid võõrvalkudele;
- haavad, mis nõuavad paranemiseks pikemat aega;
- maksaturse (hepatiit) või sapipõie turse, maksakahjustus;
- hajameelsuse, ärrituvuse, segasuse, närvilisuse tunne;
- silmaprobleemid, sealhulgas hägune või vähenenud nägemine, punsunud silmad või odraiva;
- südamepuudulikkuse teke või halvenemine, aeglane südame löögisagedus;
- minestamine;
- krambihood, närvisüsteemi häired;
- soolemulgustus või -ummistus, kõhuvalu või -krambid;
- kõhunäärme turse (pankreatiit);
- seeninfektsioonid, nagu pärmseene infektsioon või küünte seeninfektsioonid;
- kopsuprobleemid (nagu kopsuturse);
- vedelik kopsude ümber (pleuraefusioon);
- hingamisteede ahenemine kopsudes, mis põhjustab hingamisraskust;
- kopsu katvate kestade põletik, mis põhjustab teravat valu rinnus, mis tugevneb hingamisel (pleuriit);
- tuberkuloos;
- neerude infektsioonid;
- madal vereliistakute arv, liiga palju valgeid vereliblesid;
- tupeinfektsioonid;
- vereanalüüsi tulemus näitab, et teil on tekkinud oma keha vastased antikehad;
- vere kolesterooli- ja rasvadesisalduse muutused.

#### **Harv** (võivad esineda kuni 1 inimesel 1 000-st)

- verevähi tüüp (lümfoom);
- teie veri ei varusta teie organismi piisavalt hapnikuga, vereringeprobleemid, nagu veresoonte ahenemine;
- ajukelme põletik (meningiit);
- infektsioonid nõrgenenud immuunsüsteemi tõttu;
- B-hepatiidi infektsioon, kui teil on minevikus olnud B-hepatiit;
- maksapõletik, mis on tekkinud immuunsüsteemi probleemi tõttu (autoimmuunne hepatiit);
- maksaprobleem, mis põhjustab naha või silmade kollasust (ikterus);
- ebanormaalne koeturse või -kasv;

- raske allergiline reaktsioon, mis võib põhjustada teadvuse kaotust ning mis võib olla eluohtlik (anafülaktiline šokk);
- väikeste veresoonte turse (vaskuliit);
- immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (nagu sarkoidoos);
- immuunrakkude kogumid, mis on tingitud põletikulisest vastusreaktsioonist (granulomatoossed kolded);
- huvi -või emotsiooni puudus;
- tõsised nahaprobleemid, nagu toksiline epidermaalnekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom ja äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos;
- teised nahaprobleemid, nagu multiformne erüteem, lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakaslilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel), villid ja naha irdumine või mädakolded (furunkuloos);
- tõsised närvisüsteemi häired, nagu transversaalskleroos, hulgiskleroosi sarnane haigus, nägemisnärvipõletik või Guillain-Barré sündroom;
- silmapõletik, mis võib põhjustada muutusi nägemises, sh pimedaks jäämist;
- vedeliku kogunemine südamepaunas (perikardiefusioon);
- tõsised kopsuprobleemid (nagu interstitsiaalne kopsuhaigus);
- melanoom (üks nahavähi tüüp);
- emakakaelavähk;
- vererakkude vähesus, sealhulgas tõsiselt vähenenud vere valgeliblede arv
- väikesed punased või lillad täpid nahal, mis on tingitud nahaalusest veritsusest;
- kõrvalekalded immuunsüsteemi töös osaleva verevalgu (komplementi faktor) väärtustes.

#### **Teadmata** (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- vähk lastel ja täiskasvanutel;
- harv verevähk, mis puudutab enamasti teismelisi poisse või noori mehi (hepatospleeniline T-raku lümfoom);
- maksapuudulikkus;
- Merkeli raku kartsinoom (üks nahavähi tüüp);
- Kaposi sarkoom, harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena.
- dermatomüosiidiks (lihasnõrkus, millega kaasneb nahalööve) nimetatava seisundi halvenemine;
- südameinfarkt;
- insult;
- ajutine nägemise kaotus infusiooni ajal või 2 tunni jooksul pärast infusiooni;
- infektsioon pärast elusvaktsiini kasutamist, sest immuunsüsteem on nõrgestatud.

#### **Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel**

Lastel ja noorukitel, kes said infliksimabravi Crohni tõve tõttu, esines kõrvaltoimete osas teatud erinevusi võrreldes Crohni tõvega täiskasvanutega, kes said infliksimabi. Kõrvaltoimed, mida lastel esines sagedamini, olid järgmised: punaste vereliblede vähesus (aneemia), veri väljaheites, valgete vereliblede üldine vähesus (leukopeenia), punetus või punastamine (õhetus), viirusinfektsioonid, infektsioonidega võitlevate valgete vereliblede vähesus (neutropeenia), luumurd, bakteriaalne infektsioon ja allergilised reaktsioonid hingamisteedes.

#### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Flixabi't säilitada

Flixabi't säilitavad tervishoiutöötajad haiglas või kliinikus. Säilitamistingimused, juhul kui te peaksite neid vajama, on järgmised:

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
- Seda ravimit võib originaalkarbis hoida ka väljaspool külmkappi temperatuuril kuni maksimaalselt 25 °C ühe kuni kuue kuu pikkuse perioodi, kuid ületamata algset kõlblikkusaega. Sellisel juhul ei tohi ravimit tagasi külmkappi säilitamiseks panna. Karbile tuleb märkida uus kõlblikkusaeg (kuupäev, kuu ja aasta). Ravim tuleb uue kõlblikkusaja või karbile trükitud kõlblikkusaja möödumisel ära visata, olenevalt sellest, kumb kuupäev on varasem.
- Kui Flixabi on infusiooniks ette valmistatud, soovitatakse see manustada niipea kui võimalik (3 tunni jooksul). Siiski, kui lahus on valmistatud bakterivabades tingimustes, võib seda hoida kuni 34 päeva külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C ning lisaks sellele pärast külmkapist väljavõtmist kuni 24 tundi temperatuuril 25 °C.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate värvuse muutust või kui see sisaldab võõrkehi.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Flixabi sisaldab

- Toimeaine on infliksimab. Iga viaal sisaldab 100 mg infliksimabi. Pärast ettevalmistamist sisaldab iga ml lahust 10 mg infliksimabi.
- Teised koostisosad on sahharoos, polüsorbaat 80, naatriumdiveinikfosfaatmonohüdraat, dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat.

### Kuidas Flixabi välja näeb ja pakendi sisu

Flixabi on saadaval klaasviaalides, mis sisaldavad infusioonilahuse kontsentradi pulbrit. Pulber on valge.

Flixabi't toodetakse pakenditena, milles on 1, 2, 3, 4 või 5 viaal(i). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa hoidja

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

### Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

#### België/Belgique/Belgien

Biogen Belgium NV/S.A  
Tél/Tel: + 32 (0)2 808 5947

#### Lietuva

Biogen Lithuania UAB  
Tel: +370 52 07 91 38

**България**

Ewopharma AG Representative Office  
Тел.: + 359 249 176 81

**Česká republika**

Biogen (Czech Republic) s.r.o.  
Tel: + 420 228 884 152

**Danmark**

Biogen (Denmark) A/S  
Tlf: + 45 78 79 37 53

**Deutschland**

Biogen GmbH  
Tel: + 49 (0)30 223 864 72

**Eesti**

Biogen Estonia OÜ  
Tel: + 372 6 68 30 56

**Ελλάδα**

Genesis Pharma S.A.  
Τηλ: + 30 211 176 8555

**España**

Biogen Spain, S.L.  
Tel: + 34 931 790 519

**France**

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

**Hrvatska**

Ewopharma d.o.o  
Tel: + 385 (0)1 777 64 37

**Ireland**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 513 33 33

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 800 9836

**Italia**

Biogen Italia s.r.l.  
Tel: + 39 (0)6 899 701 50

**Κύπρος**

Genesis Pharma (Cyprus) Ltd  
Τηλ: + 357 22 00 04 93

**Latvija**

Biogen Latvia SIA  
Tel: + 371 66 16 40 32

**Luxembourg/Luxemburg**

Biogen Belgium NV/SA  
Tél/Tel: +35 227 772 038

**Magyarország**

Biogen Hungary Kft.  
Tel.: + 36 1 848 04 64

**Malta**

Pharma.MT Ltd  
Tel: + 356 27 78 15 79

**Nederland**

Biogen Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0)20 808 02 70

**Norge**

Biogen Norway AS  
Tlf: + 47 21 93 95 87

**Österreich**

Biogen Austria GmbH  
Tel: + 43 (0)1 267 51 42

**Polska**

Biogen Poland Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 116 86 94

**Portugal**

Biogen Portugal Sociedade Farmacêutica,  
Unipessoal, Lda  
Tel: + 351 308 800 792

**România**

Ewopharma AG Representative Office  
Tel: + 40 377 881 045

**Slovenija**

Biogen Pharma d.o.o.  
Tel: + 386 (0)1 888 81 07

**Slovenská republika**

Biogen Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0)2 333 257 10

**Suomi/Finland**

Biogen Finland Oy  
Puh/Tel: + 358 (0)9 427 041 08

**Sverige**

Biogen Sweden AB  
Tel: +46 (0)8 525 038 36

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Biogen Idec (Ireland) Ltd.  
Tel: +44 (0)20 360 886 22

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Patsientidele, keda ravitakse Flixabi'ga, peab andma patsiendi meeldetuletuskaardi.

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

### ***Kasutamise ja käsitlemise juhend – säilitamistingimused***

Hoida temperatuuril 2 °C...8 °C.

Flixabi't võib hoida temperatuuril kuni maksimaalselt 25 °C ühe kuni kuue kuu pikkuse perioodi, kuid mitte kauem esialgsest kõlblikkusajast. Karbile tuleb märkida uus kõlblikusaeg. Pärast külmkapist väljavõtmist ei tohi Flixabi't tagasi külmkappi säilitamiseks panna.

### **Kasutamise ja käsitlemise juhend – manustamiskõlblikuks muutmine, lahjendamine ja manustamine**

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi kaubanduslik nimetus ja partii number selgelt dokumenteerida.

1. Arvutage välja vajalik annus ja vajaminevate Flixabi viaalide hulk. Iga Flixabi viaal sisaldab 100 mg infliksimabi. Arvutage välja manustamiskõlblikuks muudetud Flixabi-lahuse kogumaht.
2. Aseptilistes tingimustes lahustage iga Flixabi-viaali sisu 10 ml süstevees, kasutades selleks 21 G (0,8 mm) või peenema nõelaga süstalt. Eemaldage viaali kaitse ja pühkige kork 70%-lise alkoholiga niisutatud tupsuga puhtaks. Suruge nõel läbi viaali kummikorgi keskosa ja juhtige süstevee juga vastu viaali klaasseina. Liigutage lahust viaali õrnalt keerutades, et pulber lahustuks. Vältige pikaajalist ja jõulist raputamist. **ÄRGE LOKSUTAGE.** Manustamiskõlblikuks muutmise käigus moodustub lahuses sageli vahtu. Laske manustamiskõlblikuks muudetud lahusel 5 minutit seista. Kontrollige, et lahus oleks värvitu või helekollakas ja opalestseeruv. Kuna infliksimab on valk, võivad lahuses moodustuda mõned väikesed läbipaistvad osakesed. Lahust ei tohi kasutada, kui märkate hägustumist, värvuse muutumist või muid võõrkehi.
3. Lahjendage kogu manustamiskõlblikuks muudetud Flixabi-lahus 250 ml-s 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuses. Ärge lahjendage manustamiskõlblikuks muudetud Flixabi lahust ühegi teise lahustiga. Lahjendamiseks eemaldage esmalt 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi sisaldavast 250 ml-st klaaspudelist või infusioonikotist manustamiskõlblikuks muudetud Flixabi-lahusega võrdne maht naatriumkloriidi infusioonilahust. Lisage kogu manustamiskõlblikuks muudetud Flixabi-lahus aeglaselt 250 ml infusioonipudelis või -kotti. Segage ettevaatlikult. Suuremate kui 250 ml koguste jaoks kasutage suuremat infusioonikotti (nt 500 ml, 1 000 ml) või kasutage mitut 250 mg infusioonikotti, et tagada infusioonilahuse kontsentratsiooni püsimine alla 4 mg/ml. Kui infusioonilahust on pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist hoitud külmkapis, siis tuleb see 3 tundi varem külmkapist välja võtta ja lasta soojeneda toatemperatuurini (25 °C), enne kui võib alustada punktiga 4 (infusioon). Säilitamine kauem kui 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C kehtib üksnes infusioonikotis Flixabi ettevalmistamisel.
4. Infundeerige lahus perioodi jooksul, mis ei oleks lühem soovituslikust infusioonijast. Preparaadi manustamiseks kasutage ainult steriilset, mittepürogeenset, madala valgusiduvusega filtrit (poori suurus 1,2 µm või väiksem). Kuna preparaadis ei ole säilitusaineid, on soovitatav alustada infusioonilahuse manustamist võimalikult ruttu, hiljemalt 3 tunni jooksul manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise hetkest. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine / lahjendamine on toimunud kontrollitud ja

valideeritud aseptilistes tingimustes. Ärge säilitage järele jäänud infusioonilahust järgmiseks kasutamiskorraks.

5. Füüsilisi ja biokeemilisi sobivusuuringuid Flixabi samaaegseks manustamiseks teiste ravimitega ei ole tehtud. Ärge infundeerige Flixabi't teiste ravimitega sama veenitee kaudu.
6. Enne ravimi manustamist kontrollige Flixabi't visuaalselt, et neis ei esineks tahkeid osakesi ja värvuse muutusi. Lahust ei tohi kasutada, kui märkate hägustumist, värvuse muutumist või muid võõrkehi.
7. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.