

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Flixabi 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 100 mg ta' infliximab*. Wara r-rikostituzzjoni, kull mL ikun fih 10 mg ta' infliximab.

* Infliximab huwa antikorp monoklonali IgG1 kimeriku tal-bniedem-ġrieden magħmul f'ċelluli tal-Ovarji tal-Ħamster Ċiniż (Chinese Hamster Ovary (CHO)) b'teknoloġija ta' DNA rikombinata.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għall-konċentrat)

Trab abjad.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Artrite rewmatojde

Flixabi, flimkien ma' methotrexate, huwa indikat għat-tnaqqis fis-sinjali u s-sintomi kif ukoll għat-titjib fil-funzjoni fiżika :

- f'pazjenti adulti b'marda attiva meta r-rispons għal mediċini kontra r-rewmatizmu li jbiddu l-mard (DMARDs), inkluż methotrexate, ma jkunx adegwat.
- f'pazjenti adulti b'mard sever, attiv u li qed javanza li ma kienx ikkurat qabel b'methotrexate jew DMARD's oħrajn.

F'dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti, intwera tnaqqis fir-rata ta' avvanz tal-ħsara fil-ġogi, hekk kif imkejla permezz ta' X-ray, (ara sezzjoni 5.1).

Marda ta' Crohn fl-adulti

Flixabi hu indikat għal:

- kura tal-marda ta' Crohn attiva b'mod moderat sa qawwi, f'pazjenti adulti li ma kellhomx rispons minkejja kors sħiħ u adegwat ta' terapija b'kortikosteroidi u/jew immunosoppressant; jew li ma jittollerawx jew ma jistgħux jingħataw dawn it-terapiji għal raġunijiet mediċi.
- kura tal-marda ta' Crohn attiva fistulizzanti, f'pazjenti adulti li ma kellhomx rispons minkejja kors sħiħ u adegwat ta' terapija b'kura konvenzjonali (li tinkludi antibijotiċi, tneħħija ta' likwidu u terapija immunosoppressiva).

Marda ta' Crohn fit-tfal

Flixabi jintuża għal kura tal-marda ta' Crohn attiva, severa fi tfal u adoloxxenti ta' etajiet bejn 6 sa 17-il sena, li ma kellhomx rispons għat-terapija konvenzjonali inklużi kortikosteroid, immunomodulatur u terapija ta' nutrizzjoni primarja, jew li huma intolleranti jew għandhom kontra-indikazzjonijiet għal dawn it-tipi ta' terapiji. Infliximab ġie studjat biss f'kombinazzjoni ma' terapija konvenzjonali immunosoppressiva.

Kolite ulċerattiva

Flixabi hu indikat għall-kura ta' kolite ulċerattiva attiva minn moderata sa severa f'pazjenti adulti li ma kellhomx rispons adegwat għat-terapija konvenzjonali, inkluż kortikosteroidi u 6-mercaptopurine (6-MP) jew azathioprine (AZA), jew li huma intolleranti għal jew għandhom kontra-indikazzjonijiet mediċi għal terapija bħal dawn.

Kolite ulċerattiva fit-tfal

Flixabi hu indikat għall-kura ta' kolite ulċerattiva attiva ħafna fi tfal u adolexxenti li għandhom minn 6 sa 17-il sena, li kellhom rispons mhux adegwat għal terapija konvenzjonali inkluż kortikosteroidi u 6-MP jew AZA, jew li huma intolleranti għal jew għandhom kontra-indikazzjonijiet mediċi għal terapija bħal dawn.

Ankylosing spondylitis

Flixabi hu indikat għall-kura ta' ankylosing spondylitis attiva, severa, f'pazjenti adulti li ma kellhomx rispons adegwat għal terapija konvenzjonali.

Artrite psorijatika

Flixabi hu indikat għall-kura ta' artrite psorijatika attiva u li tkun qed tавvanza f'pazjenti adulti meta r-rispons għal terapija DMARD ma jkunx adegwat.

Flixabi għandu jingħata:

- flimkien ma' methotrexate
- jew waħdu f'pazjenti li juru intolleranza għal methotrexate jew li għalihom methotrexate huwa kontra-indikat.

Infliximab intwera li jtejjeb il-funzjoni fiżika f'pazjenti b'artrite psorijatika, u li jnaqqas ir-rata li bih tавvanza l-ħsara periferali fil-ġogi hekk kif imkejla bl-X-ray f'pazjenti b'sottotipi poliartikulari simmetriċi tal-marda (ara sezzjoni 5.1).

Psorjasi

Flixabi hu indikat għall-kura għal psorjasi tal-plakka minn moderata sa severa f'pazjenti adulti li ma jkunux urew rispons għal, jew li huma kontra-indikati għal, jew li huma intolleranti għal terapija sistemika oħra li tinkludi ciclosporin, methotrexate jew psoralen ultra-violet A (PUVA) (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Flixabi għandha tibda u tkun issorveljata minn tobbja kkwalifikati b'esperjenza tad-dijanjozi u l-kura ta' artrite rewmatojde, mard infjammatorju tal-musrana, ankylosing spondylitis, artrite psorijatika jew psorjasi. Flixabi għandu jingħata minn ġol-vina. Infużjonijiet b'Flixabi għandhom jingħataw minn professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa mharrġa sabiex ikunu kapaċi jgħarfu kwalunkwe problema relatata mal-infużjoni. Pazjenti kkurati b'Flixabi għandhom jingħataw il-fuljett ta' tagħrif u l-kartuna biex tfakkar lill-pazjent.

Waqt il-kura b'Flixabi, għandu jsir l-aħjar użu ta' terapija oħra li qed jingħataw fl-istess hin, eż. kortikosteroidi u immunosoppressivi,

Pożoloġija

Adulti (≥ 18-il sena)

Artrite rewmatojde

3 mg/kg mogħtija skont il-piż tal-ġisem (bw - *body weight*) bħala infużjoni ġol-vina segwiti minn dożi tal-infużjoni addizzjonali ta' 3 mg/kg bw f'gimghat 2 u 6 wara l-ewwel infużjoni, imbagħad, minn hemm 'il quddiem kull 8 gimghat.

Flixabi għandu jingħata flimkien ma' methotrexate.

It-tagħrif disponibbli jissuġġerixxi li r-rispons kliniku ssoltu jseħh sat-tmax-il ġimgħa tal-kura. Jekk pazjent ma jkollux rispons adegwat jew ma jkollux rispons wara dan il-perjodu, jista' jiġi kkunsidrat li tiżdiedlu d-doża bil-mod il-mod b'madwar 1.5 mg/kg bw, sa massimu ta' 7.5 mg/kg bw kull 8 ġimgħat. Inkella, jista' jiġi kkunsidrat li jingħataw 3 mg/kg bw għal mhux aktar spiss minn kull 4 ġimgħat. Jekk jinkiseb rispons adegwat, il-pazjenti għandhom jitkomplew fuq id-doża magħżula jew frekwenza ta' doża. Wieħed għandu jerġa' jikkunsidra sewwa mill-ġdid jekk għandhiex titkompla t-terapija f'pazjenti li ma wrew l-ebda evidenza ta' benefiċċju terapewtiku fl-ewwel tmax-il ġimgħa ta' kura wara li tkun ġiet aġġustata d-doża.

Il-marda ta' Crohn attiva minn moderata sa severa

5 mg/kg bw mogħtija bħala infużjoni għal ġol-vina segwita minn infużjoni oħra ta' 5 mg/kg bw ġimagħtejn wara l-ewwel infużjoni. Jekk il-pazjent ma jkollux rispons wara 2 doži, m'għandhiex tingħata aktar kura b'infliximab. Tagħrif disponibbli mhuwiex favur li titkompla l-kura b'infliximab f'pazjenti li ma jurux rispons fi żmien 6 ġimgħat immedjatament infużjoni.

F'pazjenti li juru rispons, strateġiji alternattivi ta' kif għandha titkompla l-kura huma:

- Manteniment: Infużjoni addizzjonali ta' 5 mg/kg bw sitt ġimgħat wara l-ewwel doża, segwita minn infużjonijiet kull 8 ġimgħat jew
- Għoti mill-ġdid: Infużjoni ta' 5 mg/kg bw jekk is-sinjali u s-sintomi tal-marda jerġgħu jitfaċċaw (ara 'Għoti mill-ġdid' hawn taħt u sezzjoni 4.4).

Għalkemm dejta komparattiva hi nieqsa, dejta limitata f'pazjenti li fil-bidu kellhom rispons għal 5 mg/kg bw iżda tilfu r-rispons tindika li xi pazjenti jistgħu jiksibu mill-ġdid ir-rispons b'żieda gradwali tad-doża (ara sezzjoni 5.1). It-tkomplija tal-kura għandha terġa' tiġi kkunsidrata bir-reqqa f'pazjenti li ma juru l-ebda evidenza ta' benefiċċju wara li tiġi aġġustata d-doża.

Il-marda ta' Crohn attiva u fistulizzanti

5 mg/kg bw mogħtija bħala infużjoni minn ġol-vina għandha tissokta b'infużjonijiet addizzjonali ta' 5 mg/kg bw ġimagħtejn u sitt ġimgħat wara l-ewwel infużjoni. Jekk il-pazjent ma jurix rispons wara tliet doži, m'għandhiex tingħata kura addizzjonali b'infliximab.

F'pazjenti li juru rispons, strateġiji alternattivi ta' kif għandha titkompla l-kura huma:

- Manteniment: Infużjonijiet oħra ta' 5 mg/kg bw kull 8 ġimgħat jew
- Għoti mill-ġdid: Infużjoni ta' 5 mg/kg bw jekk is-sinjali u s-sintomi tal-marda jerġgħu jitfaċċaw, imbagħad infużjonijiet ta' 5 mg/kg bw kull 8 ġimgħat (ara 'Għoti mill-ġdid' hawn taħt u sezzjoni 4.4)

Għalkemm dejta komparattiva hi nieqsa, dejta limitata f'pazjenti li fil-bidu kellhom rispons għal 5 mg/kg bw iżda tilfu r-rispons tindika li xi pazjenti jistgħu jiksibu mill-ġdid ir-rispons b'żieda gradwali tad-doża (ara sezzjoni 5.1). It-tkomplija tal-kura għandha terġa' tiġi kkunsidrata bil-kawtela f'pazjenti li ma juru l-ebda indikazzjoni ta' benefiċċju wara li tiġi aġġustata d-doża.

Fil-marda ta' Crohn, l-esperjenza meta l-medicina terġa tingħata mill-ġdid jekk is-sinjali u s-sintomi jerġgħu jitfaċċaw hija limitata u hemm nuqqas ta' dejta komparattiva dwar il-benefiċċji u r-riskji tal-istrateġiji alternattivi ta' kif titkompla t-terapija.

Kolite ulċerattiva

5 mg/kg bw mogħtija bħala infużjoni għal ġol-vina segwit b'infużjonijiet addizzjonali ta' doži ta' 5 mg/kg bw wara ġimagħtejn u 6 ġimgħat mill-ewwel infużjoni, imbagħad minn hemm 'il quddiem kull 8 ġimgħat.

Tagħrif disponibbli jissuġġerixxi li r-rispons kliniku normalment jinkiseb fi żmien l-14-il ġimgħa ta' kura, i.e. tliet doži. It-tkomplija tat-terapija għandha terġa' tiġi kkunsidrata mill-ġdid bir-reqqa f'dawk il-pazjenti li ma juru l-ebda evidenza ta' benefiċċju terapewtiku f'dan il-perjodu ta' żmien.

Ankylosing spondylitis

5 mg/kg bw mogħtija bhala infużjoni ġol-vina, segwita minn infużjonijiet addizzjonali ta' doži ta' 5 mg/kg bw wara ġimagħtejn u 6 ġimghat wara l-ewwel infużjoni, imbagħad minn kull 6 sa 8 ġimghat. Jekk pazjent ma jurix rispons mas-6 ġimgha (i.e. wara 2 doži), il-kura b'infliximab m'għandux jitkompla.

Artrite psorijatika

5 mg/kg bw mogħtija bhala infużjoni għal ġol-vina segwita minn infużjonijiet addizzjonali ta' doži ta' 5 mg/kg bw wara ġimagħtejn u 6 ġimghat wara l-ewwel infużjoni, imbagħad minn hemm 'il quddiem kull 8 ġimghat.

Psorjasi

5 mg/kg bw mogħtija bhala infużjoni għal ġol-vina segwit b'infużjonijiet addizzjonali ta' doži ta' 5 mg/kg bw wara ġimagħtejn u ma' 6 ġimghat wara l-ewwel infużjoni, imbagħad minn hemm 'il quddiem kull 8 ġimghat. Jekk pazjent ma juri l-ebda rispons wara 14-il ġimgha (i.e. wara 4 doži), m'għandha tingħata l-ebda kura addizzjonali b'infliximab.

L-ġhoti mill-ġdid għall-marda ta' Crohn u l-artrite rewmatojde

Jekk is-sinjali u s-sintomi tal-marda jerġgħu jitfaċċaw, infliximab jista' jerġa' jingħata sa 16-il ġimgha wara l-aħħar infużjoni. Fi studji kliniċi, reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva li damu ma sehħew ma kinux komuni u sehħew wara intervalli mingħajr l-użu ta' infliximab ta' anqas minn sena (ara sezzjoni 4.4 u 4.8). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' meta jerġa' jingħata wara intervall mingħajr infliximab ta' iktar minn 16-il ġimgha ma kinux stabbiliti. Dan japplika kemm għall-pazjenti bil-marda ta' Crohn kif ukoll għall-pazjenti bl-artrite rewmatojde.

L-ġhoti mill-ġdid għal kolite ulċerattiva

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-ġhoti mill-ġdid, ħlief meta tingħata kull 8 ġimghat, ma kinux stabbiliti (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

L-ġhoti mill-ġdid għal ankylosing spondylitis

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-ġhoti mill-ġdid, ħlief meta tingħata kull 6 sa 8 ġimghat, ma kinux stabbiliti (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

L-ġhoti mill-ġdid għal artrite psorijatika

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-ġhoti mill-ġdid, ħlief meta tingħata kull 8 ġimghat, ma kinux stabbiliti (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

L-ġhoti mill-ġdid għal psorjasi

Esperjenza limitata bl-ġhoti mill-ġdid ta' doża waħda ta' infliximab għal psorjasi wara intervall ta' 20 ġimgha jindika tnaqqis fl-effikaċja u incidenza oġhla ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni minn ħfief sa moderati meta mqabbla mal-kors tal-bidu tal-indużżjoni (ara sezzjoni 5.1).

Esperjenza limitata mill-kura mill-ġdid wara li ħraxet il-marda permezz ta' kors ta' indużżjoni mill-ġdid tissuggerixxi incidenza oġhla ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, inklużi whud serji, meta mqabbla ma' kura ta' manteniment li tingħata kull 8 ġimghat (ara sezzjoni 4.8).

Indikazzjonijiet kontra l-ġhoti mill-ġdid

F'każ li t-terapija ta' manteniment titwaqqaf, u jkun hemm bżonn li l-kura terġa tinbeda mill-ġdid, l-użu ta' kors ta' indużżjoni mill-ġdid mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.8). F'din is-sitwazzjoni, infliximab għandu jerġa jinbeda bhala doża waħda segwit mir-rakkomandazzjonijiet tad-doża ta' manteniment deskritti hawn fuq.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Studji speċifiċi ta' infliximab f'pazjenti anzjani ma sarux. Ma dehrux differenzi kbar fit-tneħħija jew volum ta' distribuzzjoni relatati mal-età jew volum ta' distribuzzjoni fi studji kliniċi. M'hemmx bżonn ta' tibdil tad-doża (ara sezzjoni 5.2). Għal aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' infliximab f'pazjenti anzjani (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Indeboliment tal-kliwi u/jew tal-fwied

Infliximab ma ġiex studjat f'dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti. Ma jistgħu jingħataw l-ebda rakkomandazzjonijiet dwar id-doża (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Marda ta' Crohn (6 sa 17-il sena)

5 mg/kg bw mogħtija bħala infużjoni għal gol-vini segwita minn doži ta' infużjoni addizzjonali ta' 5 mg/kg bw wara 2 u 6 ġimgħat wara l-ewwel infużjoni, imbagħad kull 8 ġimgħat minn hemm 'il quddiem. Tagħrif disponibbli ma jindikax li jkun jaqbel li titkompla l-kura b'infliximab fi tfal u adoloxxenti li ma jkollhomx rispons fl-ewwel 10 ġimgħat ta' kura (ara sezzjoni 5.1).

Xi pazjenti għandhom mnejn jeħtieġu intervall iqsar bejn id-doži sabiex jinżamm benefiċċju kliniku, filwaqt li għal oħrajn, intervall itwal bejn id-doži jista' jkun biżżejjed. Pazjenti li kellhom l-intervall ta' bejn id-doži mnaqqas għal inqas minn 8 ġimgħat jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi. Tkomplija tat-terapija b'intervall imqassar għandha tiġi kkunsidrata b'attenzjoni f'dawk il-pazjenti li ma juru l-ebda xhieda ta' benefiċċju terapewtiku addizzjonali wara tibdil fl-intervall ta' bejn id-doži.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' infliximab għandhom ma ġewx studjati fi tfal taħt is-6 snin bil-marda ta' Crohn. *Data* farmakokinetika disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija fi tfal li għandhom inqas minn 6 snin.

Kolite ulcerattiva (6 snin sa 17-il sena)

5 mg/kg bw mogħtija bħala infużjoni fil-vini segwita minn doži oħra ta' infużjoni ta' 5 mg/kg bw f'ġimgħa 2 u 6 wara l-ewwel infużjoni, u minn hemm 'il quddiem kull 8 ġimgħat. Dejta disponibbli ma ssostnix aktar kura b'infliximab f'pazjenti pedjatriċi li ma jkollhomx rispons fl-ewwel 8 ġimgħat ta' kura (ara sezzjoni 5.1).

Is-sigurtà u effikaċja ta' infliximab ma ġewx studjati fi tfal taħt is-6 snin b'kolite ulcerattiva. *Data* farmakokinetika disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija fi tfal li għandhom inqas minn 6 snin.

Psorjasi

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' infliximab fi tfal u adoloxxenti iżgħar minn 18-il sena għall-indikazzjoni tal-psorjasi għandhom ma ġewx determinati s'issa. *Data* disponibbli hi deskritta fis-sezzjoni 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija.

Artrite idjopatika ġuvenili, artrite psorijatika u ankylosing spondylitis

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' infliximab fi tfal u adoloxxenti iżgħar minn 18-il sena għall-indikazzjoni tal-artrite idjopatka ġuvenili, artrite psorijatika u ankylosing spondylitis ma ġewx determinati s'issa. Dejta disponibbli hi deskritta fis-sezzjoni 5.2 imma l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija ma tista' tingħata.

Artrite reumatoidje ġuvenili

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' infliximab fi tfal u adoloxxenti iżgħar minn 18-il sena għall-indikazzjoni tal-artrite reumatoidje ġuvenili ma ġewx determinati s'issa. Dejta disponibbli hi deskritta fis-sezzjonijiet 4.8 u 5.2 imma l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija ma tista' tingħata.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Infliximab għandu jingħata minn ġol-vina fuq perjodu ta' saġhtejn. Il-pazjenti kollha li jingħataw infliximab għandhom jiġu osservati għal mill-anqas siegħa sa saġhtejn wara l-infużjoni għal reazzjonijiet akuti relatati mal-infużjoni. Apparat ta' emerġenza, bħal adrenaline, antiistaminiċi, kortikosteroidi u passagġ tan-nifs artifiċjali għandhom ikunu disponibbli. Il-pazjenti jistgħu jiġu kkurati minn qabel b'pereżempju antiistamin, hydrocortisone u/jew paracetamol u r-rata tal-infużjoni tista' ssir aktar bil-mod sabiex jitnaqqas ir-riskju għal reazzjonijiet relatati mal-infużjoni speċjalment jekk ikunu seħħew reazzjonijiet relatati mal-infużjoni qabel (ara sezzjoni 4.4).

Infużjonijiet imqassra fost l-indikazzjonijiet tal-adulti

F'pazjenti magħżula b'attenzjoni li ttolleraw mill-anqas 3 infużjonijiet inizjali ta' saġhtejn ta' infliximab (fażi ta' induzzjoni) u qed jirċievu terapija ta' manteniment, wiehed jista' jikkunsidra għoti ta' infużjonijiet sussegwenti fuq perjodu ta' mhux anqas minn siegħa. Jekk isseħħ reazzjoni relatati mal-infużjoni b'rabta ma' infużjoni mqassra, tista' tiġi kkunsidrata rata tal-infużjoni aktar bil-mod għal infużjonijiet fil-futur jekk il-kura tkun se titkompla. Infużjonijiet mqassra b'dożi ta' > 6 mg/kg bw ma għewx studjati (ara sezzjoni 4.8).

Għall-preparazzjoni u istruzzjonijiet fuq l-għoti, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għall-proteini oħra li joriġinaw mill-ġrieden, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti b'tuberkulożi jew infezzjonijiet oħra qawwija bħal sepsis, qradijiet u infezzjonijiet opportunistiċi (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb moderata jew serja ħafna (NYHA klassi III/IV) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (IRR - *Infusion-related reactions*) u sensittività eċċessiva

Infliximab kien assoċjat ma' reazzjonijiet akuti relatati mal-infużjoni li jinkludu xokk anafilattiku u reazzjoni ta' sensittività eċċessiva li ddum ma sseħħ (ara sezzjoni 4.8).

Reazzjonijiet akuti relatati mal-infużjoni jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi li jistgħu jiżviluppaw waqt (f'sekondi) jew ftit sigħat wara l-infużjoni. Jekk reazzjonijiet akuti relatati mal-infużjoni jseħħu, l-infużjoni għandha titwaqqaf immedjatament. Tagħmir tal-emerġenza, bħal adrenaline, anti-istaminiċi, kortikosteroidi u passagġ tan-nifs artifiċjali għandhom ikunu disponibbli. Pazjenti jistgħu jingħataw kura minn qabel, eż. b'anti-istamina, hydrocortisone u/jew paracetamol biex ikunu evitati effetti ħfief u għal żmien qasir.

Antikorpi għal infliximab jistgħu jiżviluppaw u dawn kienu assoċjati ma' zieda fil-frekwenza tar-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni. Proporzjon żgħir tar-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni kien ta' reazzjonijiet allergiċi serji. Kienet ukoll osservata assoċjazzjoni bejn l-iżvilupp ta' antikorpi għal infliximab u tnaqqis fid-dewmien tar-rispons. Meta immunomodulatori ngħataw fl-istess hin, dan ġie assoċjat ma' incidenza inqas ta' antikorpi għal infliximab u r-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni kienu anqas frekwenti. L-effett ta' terapija b'immunomodulatori mogħtija fl-istess hin kien akbar f'pazjenti kkurati b'mod episodiku milli f'pazjenti li ngħataw terapija ta' manteniment. Pazjenti li jwaqqfu l-immunosoppressivi qabel jew waqt il-kura b'infliximab għandhom riskju akbar li jiżviluppaw dawn l-

antikorpi. Antikorpi għal infliximab mhux dejjem jistgħu jkunu jitkejlu fil-kampjuni tas-serum. Jekk isehħu reazzjonijiet serji, għandu jinghata kura sintomatiku u m'għandhomx jinghataw iktar infużjonijiet ta' infliximab (ara sezzjoni 4.8).

Fi studji kliniċi, reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li ddum ma ssehħ kienu rrappurtati. Tagħrif disponibbli jindika żieda fir-riskju għal sensittività eċċessiva li ddum ma ssehħ ma' żieda fl-intervall mingħajr infliximab. Il-pazjenti għandhom jinghataw parir biex ifittxu parir mediku immedjatament jekk ikollhom xi reazzjoni avversa li ddum ma ssehħ (ara sezzjoni 4.8). Jekk pazjenti jerggħu jiġu kkurati wara żmien twil, għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' sensittività eċċessiva li ddum ma ssehħ.

Infezzjonijiet

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal infezzjonijiet li jinkludu tuberkużi jew infezzjonijiet oħra serji bħal sepsis, qradijiet u infezzjonijiet opportunistiċi qabel, waqt jew wara kura b'infliximab. Peress li t-tneħħija ta' infliximab tista' ddum sa sitt xhur, il-monitoraġġ għandu jkompli matul dan il-perjodu. Aktar kura b'infliximab m'għandhiex tinghata jekk il-pazjent jiżviluppa infezzjoni serja jew sepsis.

Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġi kkunsidrat l-użu ta' infliximab f'pazjenti b' infezzjoni kronika jew storja medika ta' infezzjonijiet rikorrenti, inkluż l-użu fl-istess hin ta' terapija immunsoppressiva. Il-pazjenti għandhom jinghataw parir dwar, u jevitaw l-esponiment għall-fatturi potenzjali ta' riskju għal infezzjonijiet kif jixraq.

Fattur alfa tan-necrozi tat-tumur (TNF_α) jikkontrolla l-infjammazzjoni u jimmodula ir-rispons immuni taċ-ċelluli. Tagħrif sperimentali juri li TNF_α huwa essenzjali biex jitneħħew infezzjonijiet intracellulari. Esperjenza klinika turi li d-difiża tal-*host* kontra l-infezzjonijiet tiġi kompromessa f'xi pazjenti li jinghataw infliximab.

Wiehed irid jinnota li s-soppressjoni ta' TNF_α tista' wkoll taħbi sintomi ta' infezzjoni bħad-deni. Ir-rikonoxximent minn kmieni ta' preżentazzjonijiet kliniċi mhux tipiċi ta' infezzjonijiet serji u ta' preżentazzjoni klinika tipika ta' infezzjonijiet rari u mhux tas-soltu huwa kritiku sabiex jitnaqqsu d-dewmien tad-dijanjozi u l-kura.

Pazjenti li qed jieħdu imblokkaturi ta' TNF huma aktar suxxettibbli għal infezzjonijiet serji. Tuberkużi, infezzjoni mikobatterjali, infezzjonijiet ta' batterji, li jinkludu sepsis u pulmonite, infezzjonijiet invażivi fungali, virali, u infezzjonijiet opportunistiċi oħra, ġew osservati f'pazjenti li ngħataw infliximab. Uħud minn dawn l-infezzjonijiet kienu fatali; l-infezzjonijiet opportunistiċi li kienu irrappurtati l-aktar frekwenti b'rata ta' mortalità > 5% jinkludu aspergillozi, kandidijasi, listerjozi u pneumoċistozi.

Pazjenti li jiżviluppaw infezzjoni ġdida waqt li jkunu qed jieħdu kura b'infliximab, għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib u tittiehdilhom evalwazzjoni dijanjostika kompleta. L-għoti ta' infliximab għandu jitwaqqaf jekk pazjent jiżviluppa infezzjoni ġdida serja jew sepsis, u għandha tinbeda terapija adattata kontra l-mikrobi jew kontra l-fungi sakemm l-infezzjoni tkun ikkontrollata.

Tuberkużi

Kien hemm rapporti ta' tuberkużi attiva f'pazjenti li kienu qed jirċievu infliximab. Ta' min jinnota li fil-maġġoranza ta' dawn ir-rapporti it-tuberkużi kienet ekstra-pulmonari, u tfaċċat bħala marda lokalizzata jew mifruxa.

Qabel ma jibdedw il-kura b'infliximab, il-pazjenti kollha għandhom ikunu evalwati għat-tuberkużi kemm attiva kif ukoll mhux attiva ('*mohbija*'). Dan l-evalwazzjoni għandha tinkludi l-istorja medika fid-dettall flimkien mal-istorja medika personali ta' tuberkużi jew kuntatt li seta' kien hemm ma' tuberkużi u terapija immunosoppressiva qabel u/jew fil-preżent. Screening tests adattati (eż. test tal-gilda bit-tuberkulin, X-rays tas-sider, u/jew Assaġġ tar-Rilaxx tal-Interferon Gamma) għandhom isiru fuq il-pazjenti kollha (rakkomandazzjonijiet lokali jistgħu jkunu applikati). Huwa rakkomandat illi meta dawn it-testijiet isiru jitnizzlu fuq il-kartuna biex tfakkar lill-pazjent. Min jordnom għandu jzomm

f'moħħu r-riskju li r-riżultati tat-test tal-ġilda bit-tuberkulin jistgħu jkunu negattivi foloz, l-aktar f'pazjenti li huma morda ħafna jew immunosoppressi.

Jekk issir dijanjosi ta' tuberkulożi attiva, m'għandhiex tinbeda t-terapija b'infliximab (ara sezzjoni 4.3).

Jekk ikun maħsub li hemm tuberkulożi moħbija, tabib espert fil-kura tat-tuberkulożi għandu jiġi konsultat. Fis-sitwazzjonijiet kollha deskritti hawn taħt, il-bilanċ bejn il-benefiċċju/riskju tat-terapija b'infliximab għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa.

Jekk issir dijanjosi ta' tuberkulożi mhux attiva ('*moħbija*') terapija kontra t-tuberkulożi moħbija għandha tinbeda b'terapija kontra t-tuberkulożi qabel ma' jinbeda infliximab, u skont ir-rakkomandazzjonijiet lokali.

Pazjenti li għandhom ħafna fatturi ta' riskju jew fatturi ta' riskju sinifikanti għal tuberkulożi u jkollhom test negattiv għal tuberkulożi moħbija, terapija kontra t-tuberkulożi għandha tiġi kkunsidrata qabel ma jinbeda infliximab.

L-użu ta' terapija kontra t-tuberkulożi għandha tiġi kkunsidrata wkoll qabel jinbeda infliximab f'pazjenti bi storja medika ta' tuberkulożi moħbija jew attiva li għalihom ma jistax ikun ikkonfermat jekk ħadux kors xieraq.

Xi każijiet ta' tuberkulożi attiva kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'infliximab waqt u wara l-kura għal tuberkulożi moħbija.

Il-pazjenti kollha għandhom ikunu infurmati sabiex ifittxu parir mediku jekk is-sinjali/sintomi jindikaw tuberkulożi (eż sogħla persistenti, jogħlbu/jitilfu l-piż, deni ħafif) jidhru waqt jew wara l-kura b'infliximab.

Mard invażiv fungali

F'pazjenti kkurati b'infliximab, infezzjoni invażiva ta' fungu bħal aspergillożi, kandidijasi, pneumoċistożi, istoplasmożi, kokkidjoidomikożi jew blastomikożi għandhom ikunu ssuspettati jekk jiżviluppaw mard sistemiku serju, u tabib espert fid-dijanjosi u kura ta' infezzjonijiet invażivi fungali għandu jiġi kkonsultat fi stadju bikri meta wieħed ikun qed jeżamina dawn il-pazjenti.

Infezzjonijiet invażivi fungali jistgħu jitfaċċaw bħala mard mifruż aktar milli lokalizzat, u testijiet għall-antiġen u għall-antikorp jistgħu jirriżultaw negattivi f'xi pazjenti li jkollhom infezzjoni attiva. Terapija empirika xierqa kontra l-fungu għandha tiġi kkunsidrata filwaqt li pjan dijanjostiku jkun qed jitwettag billi jiġi kkunsidrat kemm ir-riskju għal infezzjoni qawwija fungali kif ukoll r-riskji tat-terapija kontra l-fungu.

Għall-pazjenti li għexu jew ivvjaġġaw f'inħawi fejn infezzjonijiet invażivi fungali bħal istoplasmożi, kokkidjomikożi, jew blastomikożi huma endemiċi, il-benefiċċji u r-riskji tal-kura b'infliximab għandhom jiġu kkunsidrati bir-reqqa qabel ma tinbeda terapija b'infliximab.

Marda ta' Crohn fistulanti

Pazjenti bil-marda ta' Crohn li tkun fistulizzanti b'fistuli akuti li jdennu m'għandhomx jibdew terapija b'infliximab sakemm wieħed jeskludi s-sors ta' infezzjoni li jista' jkun hemm, b'mod speċifiku qrada (ara sezzjoni 4.3)

L-attivazzjoni mill-ġdid ta' epatite B (HBV)

L-attivazzjoni mill-ġdid ta' epatite B sehhet f'pazjenti li kienu qed jirċievu antagonist ta' TNF inkluż infliximab li jgħorru b'mod kroniku dan il-virus. Xi każijiet wasslu għall-mewt.

Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għall-infezzjoni b'HBV qabel jibdew il-kura b'infliximab. Dawk il-pazjenti li jkollhom riżultat pożittiv għall-infezzjoni b'HBV, huwa rakkomandat li jikkonsultaw ma' tabib li jkun espert fil-kura ta' epatite B. Dawk li jgħorru HBV li jkollhom bżonn kura b'infliximab għandhom jinżammu taħt osservazzjoni mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni b'HBV attiva waqt it-terapija u għal ħafna xhur wara li tintemm it-terapija. M'hemmx dejta adegwata dwar il-kura ta' pazjenti li jgħorru HBV b'terapija antivirali flimkien ma' antagonist-TNF sabiex tiġi evitata l-

attivazzjoni mill-ġdid tal-HBV. F'pazjenti li jiżviluppaw l-attivazzjoni mill-ġdid tal-HBV, infliximab għandu jitwaqqaf u terapija effettiva antivirali tinbeda flimkien ma' kura adattata ta' appoġġ.

Avvenimenti tal-fwied u tal-marrara

Każijiet ta' suffejra u ta' epatite mhux infettiva, xi wħud b'karatteristiċi ta' epatite awtoimmuni, ġew osservati waqt l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' infliximab. Seħħew każijiet iżolati ta' insuffiċjenza tal-fwied li wasslu għal trapjant tal-fwied jew mewt. Pazjenti li jkollhom sinjali jew sintomi ta' funzjoni hażina tal-fwied għandhom ikunu evalwati għall-evidenza ta' ħsara fil-fwied. Jekk tiżviluppa suffejra u/jew l-ALT jogħla għal ≥ 5 darbiet tal-limitu ta' fuq tan-normal, infliximab għandu jitwaqqaf, u jsir sħarriġ bir-reqqa dwar l-anormalità.

Għoti fl-istess ħin ta' inibitur ta' TNF-alfa u anakinra

Ġew osservati infezzjonijiet serji u newtopenija waqt studji kliniċi bl-użu fl-istess ħin ta' anakinra ma' aġent iehor li jimblokka TNF α , etanercept, u ma nkiseb l-ebda benefiċċju iehor meta mqabbel ma' etanercept waħdu. Minħabba n-natura tar-reazzjonijiet avversi li ġew osservati bil-kombinazzjoni ta' etanercept u terapija b'anakinra, effetti tossiċi simili jistgħu jiffaċċaw meta anakinra jingħata flimkien ma' aġenti oħra li jimblockkaw TNF α . Għalhekk, il-kombinazzjoni ta' infliximab u anakinra mhijiex rakkomandata.

L-għoti fl-istess ħin mal-inibitur TNF-alpha u abatacept

Fi studji kliniċi l-għoti fl-istess ħin mal-antagonist-TNF u abatacept kienet assoċjata ma' riskju akbar ta' infezzjonijiet inklużi infezzjonijiet serji meta mqabbla ma' antagonisti-TNF waħidhom, mingħajr zieda fil-benefiċċju kliniku. Il-kombinazzjoni ta' infliximab ma' abatacept mhux rakkomandata.

Għoti fl-istess waqt ma' sustanzi bijoloġiċi terapewtiċi oħra

M'hemmx informazzjoni biżżejjed dwar l-użu ta' infliximab fl-istess waqt ma' sustanzi bijoloġiċi terapewtiċi oħra li jintużaw biex jikkuraw l-istess kundizzjonijiet bħal infliximab. L-użu ta' infliximab fl-istess waqt ma dawn is-sustanzi bijoloġiċi mhuwiex irrakkomandat minħabba l-possibbiltà ta' zieda fir-riskju ta' infezzjoni, u interazzjonijiet farmakoloġiċi oħra potenzjali.

Meta jsir qlib bejn DMARDS bijoloġiċi

Għandu jkun hemm attenzjoni u l-pazjenti għandhom ikompli jiġu ssorveljati meta jsir qlib minn sustanza bijoloġika għal oħra, minħabba li l-attività bijoloġika komuni għat-tnejn tista' tkompli żżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi, inkluż infezzjoni.

Tilqim

Huwa rakkomandat li l-pazjenti, jekk ikun possibbli, jiġu aġġornati bit-tilqim kollu skont il-linji gwida attwali tat-tilqim qabel ma tinbeda t-terapija b'infliximab. Pazjenti fuq infliximab jistgħu jirċievu tilqim fl-istess waqt, ħlief għal tilqim ħaj (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.6).

F'sottosett ta' 90 pazjent adult b'artrite rewmatojde mill-istudju ASPIRE proporzjon simili ta' pazjenti f'kull grupp ta' trattament (methotrexate flimkien ma': placebo [n=17], 3 mg/kg [n=27] jew 6 mg/kg infliximab [n=46]) kellhom zieda effettiva doppja fit-titri għal vaċċin pnevmokokkali polivalenti, li jindika li infliximab ma nterferixxiex mar-risponsi immuni tal-umuri indipendenti miċ-ċelluli T. Madankollu, studji mil-letteratura ppubblikata f'diversi indikazzjonijiet (eż. artrite rewmatika, psorjasi, marda ta' Crohn) jissuġġerixxu li tilqim mhux ħaj li wiehed jirċievi waqt trattament b'terapiji kontra TNF, inkluż infliximab, jistgħu jisiltu rispons immuni aktar baxx milli f'pazjenti li ma jkunux qed jirċievu terapija kontra TNF.

Tilqim ħaj/sustanzi terapewtiċi infettivi

F'pazjenti li qed jirċievu terapija kontra TNF, hemm disponibbli tagħrif limitat dwar ir-rispons għat-tilqima b'vaċċini ħajjin jew fuq it-trasmissjoni sekondarja ta' infezzjoni mill-vaċċini ħajjin. L-użu ta' tilqim ħaj jista' jwassal għal infezzjonijiet kliniċi, inkluż infezzjonijiet mifruxa. L-għoti fl-istess waqt ta' vaċċini ħajjin ma' infliximab mhux rakkomandat.

Esponiment tat-trabi *in utero*

Fi trabi esposti *in utero* għal infliximab, kien irrappurtat riżultat fatali minħabba infezzjoni mifruxa kkawżata minn Bacillus Calmette Guérin (BCG) wara l-għoti tat-tilqima ta' BCG wara t-twelid. Huwa rakkomandat perjodu ta' stennija ta' tnax-il xahar wara t-twelid qabel l-għoti ta' tilqim ħaj lil trabi esposti *in utero* għal infliximab. Jekk il-livelli ta' infliximab fis-serum tat-tarbija ma jkunux jistgħu jitkejlu jew jekk l-għoti ta' infliximab kien limitat għall-ewwel trimestru tat-tqala, l-għoti ta' tilqim ħaj jista' jitqies qabel dan iż-żmien jekk ikun hemm benefiċċju kliniku ċar għat-tarbija individwali (ara sezzjoni 4.6).

Esponiment tat-trabi permezz tal-ħalib tas-sider

L-għoti ta' vaċċin ħaj lil tarbija li qed titredda' waqt li l-omm tkun qed tirċievi infliximab mhuwiex rakkomandat ħlief jekk il-livelli ta' infliximab fis-serum tat-tarbija ma jkunux jistgħu jitkejlu (ara sezzjoni 4.6).

Sustanzi terapewtiċi infettivi

Użu ieħor ta' sustanzi terapewtiċi infettivi bħal batterji ħajjin attenwati (eż. l-instillazzjoni ta' BCG fil-bużżieqa tal-awrina għall-kura tal-kanċer) jista' jwassal għal infezzjonijiet kliniċi, inkluż infezzjonijiet mifruxa. Huwa rakkomandat li sustanzi terapewtiċi infettivi ma jingħatawx flimkien ma' infliximab.

Proċessi awtoimmuni

In-nuqqas relattiv ta' TNF $_{\alpha}$ ikkawżat minn terapija kontra TNF jista' jirriżulta għall-bidu ta' proċess awtoimmuni. Jekk pazjent jiżviluppa sintomi bħal ta' sindrome tal-lupus wara kura b'infliximab, u jkollu riżultat pożittiv għall-antikorpi kontra *double stranded DNA*, m'għandux jingħata iktar kura b'infliximab (ara sezzjoni 4.8)

Każijiet newroloġiċi

L-użu ta' sustanzi imblokkaturi ta' TNF, inkluż infliximab kien assoċjat ma' każijiet ta' bidu mill-ġdid jew taħrix ta' sintomi kliniċi u/jew evidenza radjografika ta' disturbi li jnehħu l-majelin tas-sistema nervuża ċentrali, li jinkludu sklerożi multipla u disturbi li jnehħu l-majelin tas-sistema periferali, inkluża s-sindrome Guillain-Barré. F'pazjenti li diġà kellhom disturbi li jnehħu l-majelin jew li żviluppawhom dan l-aħħar, il-benefiċċji u r-riskji ta' kura b'sustanzi kontra TNF għandhom jiġu kkunsidrati bir-reqqa qabel ma tinbeda t-terapija b'infliximab. It-twaqqif ta' infliximab għandu jiġi kkunsidrat jekk jiżviluppaw dawn id-disturbi.

Tumuri malinni u disturbi limfoproliferattivi

Fil-partijiet ikkontrollati tal-istudji kliniċi ta' aġenti li jimblokkaw TNF, aktar każijiet ta' tumuri malinni inkluża limfoma, ġew osservati fost pazjenti li kienu qed jingħataw imblokkatur ta' TNF meta mqabbla ma' pazjenti tal-kontroll. Waqt studji kliniċi dwar infliximab fl-indikazzjonijiet kollha li ġew approvati, l-inċidenza ta' limfoma f'pazjenti kkurati b'infliximab kienet oġġla milli mistennija fil-popolazzjoni ġenerali, iżda l-okkorrenza ta' limfoma kienet rari. Fi sfond ta' wara t-tqegħid fis-suq, każijiet ta' lewkimja kienu rrappurtati f'pazjenti ikkurati b'antagonist ta' TNF. Hemm riskju fl-isfond akbar ta' limfoma u lewkimja f'pazjenti b'artrite reumatoidje b'mard infjammatorju li jkun ilu jeżisti, attiv hafna, li jikkompjika l-istima tar-riskju.

Fi studju kliniku ta' s'fharriġ li evalwa l-użu ta' infliximab f'pazjenti b'mard ostruttiv kroniku tal-pulmun (COPD) minn moderat sa sever, kien hemm aktar tumuri rrapportati bil-pazjenti kkurati b'infliximab meta mqabbla ma' pazjenti tal-kontroll. Il-pazjenti kollha kellhom storja medika ta' hafna tipjip. Għandu jkun hemm kawtela meta tkun qed tiġi kkunsidrata l-kura ta' pazjenti li jkollhom riskju oġhla ta' tumuri malinni minhabba li jpejpu hafna.

Bl-għarfien li hemm bħalissa, riskju li jiżviluppaw limfomi jew tumuri malinni ohrajn f'pazjenti kkurati b'agent li jimblokka t-TNF ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 4.8). Għandu jkun hemm kawtela meta tkun qed tiġi kkunsidrata terapija b'imblokkatur ta' TNF għall-pazjenti bi storja medika ta' tumur malinn jew meta tkun qed tiġi kkunsidrata li titkompla l-kura f'pazjenti li jiżviluppaw tumur malinn.

Għandu jkun hemm kawtela wkoll f'pazjenti bil-psorjasi u storja medika ta' terapija immunosoppressanti estensiva jew kura b'PUVA fit-tul.

Tumuri malinni, xi wħud fatali, kienu rrapportati fost tfal, adolexxenti u adulti żgħażaġh (sa 22 sena) ikkurati b'sustanzi li jimblokkaw it-TNF (bidu tat-terapija ≤ 18 -il sena), inkluż infliximab fi sfond ta' wara t-tqegħid fis-suq. Madwar nofs il-kazijiet kienu limfomi. Il-kazijiet l-oħra kienu jirrapprezentaw varjetà ta' tumuri malinni u kienu jinkludu tumuri malinni li s-soltu jkunu assoċjati ma' immunosoppressjoni. Riskju li jiżviluppaw tumuri malinni f'pazjenti li jkunu kkurati b'imblokkaturi ta' TNF ma jistax ikun eskluż.

Wara t-tqegħid fis-suq kienu rrapportati kazijiet ta' limfoma epatosplenika taċ-ċelluli T (HSTCL) f'pazjenti kkurati b'sustanzi imblokkaturi ta' TNF inkluż infliximab. Din it-tip rari ta' limfoma taċ-ċelluli T għandha kors ta' marda aggressiv hafna u s-soltu tkun fatali. Kważi l-pazjenti kollha kienu rċivew kura b'AZA jew b'6-MP flimkien ma' jew eżatt qabel imblokkatur ta' TNF. Il-maġġoranza tal-kazijiet b'infliximab seħhew f'pazjenti bil-marda ta' Crohn jew b'kolite ulċerattiva u l-bieċa l-kbira kienu rrapportati f'subien adolexxenti jew irġiel żgħażaġh adulti. Ir-riskju li jista' jkun hemm bil-kombinazzjoni ta' AZA jew 6-MP u infliximab għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa. Riskju li tiżviluppa limfoma epatosplenika taċ-ċelluli T f'pazjenti kkurati b'infliximab ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 4.8).

Melanoma u karċinoma taċ-ċellula ta' Merkel kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'terapija li timblokka TNF, inkluż infliximab (ara sezzjoni 4.8). Huwa rakkomandat li kull tant żmien isir eżami tal-ġilda, b'mod partikolari għal pazjenti b'fatturi ta' riskju għall-kanċer tal-ġilda.

Studju retrospettiv ta' ko-orti abbażi ta' popolazzjoni bl-użu ta' dejta minn reġistri nazzjonali tas-saħha tal-Isvezja sab incidenza akbar ta' kanċer tal-għonq tal-utru f'nisa b'artrite reumatika ttrattati b'infliximab meta mqabbel ma' pazjenti li qatt ma ħadu trattament b'sustanzi bijoloġiċi qabel jew mal-popolazzjoni ġenerali, inklużi dawk b'età ta' aktar minn 60 sena. Ittestjar perjodik għandu jkompli f'nisa ttrattati b'infliximab, inklużi f'dawk b'età ta' aktar minn 60 sena.

Il-pazjenti kollha b'kolite ulċerattiva li għandhom riskju akbar ta' displasja jew karċinoma tal-kolon (pereżempju, pazjenti b'kolite ulċerattiva li tkun ilha jew kolangite bi sklerożi ewlenija), jew bi storja medika ta' displasja jew karċinoma tal-kolon għandhom ikunu evalwati għal displasja f'intervalli regolari qabel it-terapija u sakemm iddum il-marda tagħhom. Din l-evalwazzjoni għandha tinkludi kolonoskopija u bijopsiji hekk kif ikun rakkomandat lokalment. Dejta attwali ma tindikax li t-trattament b'infliximab jaffettwa r-riskju għall-iżvilupp ta' displasja jew kanċer tal-kolon.

Peress li l-possibbiltà ta' riskju akbar li jiżviluppa kanċer f'pazjenti b'displasja li tkun għada kif ġiet dijanjostikata li jkunu qed jiġu kkurati b'infliximab għadha ma ġietx stabbilita, ir-riskju u l-benefiċċji tat-tkomplija tat-terapija għall-pazjenti individwali għandhom jitqiesu b'attenzjoni mit-tabib.

Insuffiċjenza tal-qalb

Infliximab għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'insuffiċjenza hafifa tal-qalb (NYHA klassi I/II). Il-pazjenti għandhom jinżammu taħt osservazzjoni mill-qrib u infliximab m'għandux jitkompla f'pazjenti

li jiżviluppaw sintomi godda ta' insuffiċjenza tal-qalb jew jiħraxu s-sintomi li kellhom qabel (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8).

Reazzjonijiet ematoloġiċi

Kien hemm rapporti ta' panċitopenija, lewkopenija, newtropenija, u tromboċitopenija f'pazjenti li kienu qed jirċievu imblokkaturi ta' TNF, inkluż infliximab. Il-pazjenti kollha għandhom jingħataw parir sabiex jirreferu għall-attenzjoni medika minnufih jekk jiżviluppaw sinjali u sintomi li jindikaw li hemm diskraziji tad-demm (eż. deni persistenti, tbengil, fsada, pallidità). It-twaqqif ta' infliximab għandu jkun ikkunsidrat f'pazjenti li jkun ikkonfermat li għandhom anormalitajiet sinifikanti fid-demm.

Oħrajn

Hemm esperjenza limitata dwar is-sigurtà tal-kura b'infliximab f'pazjenti li kellhom proċeduri kirurġiċi, inkluż *arthroplasty* infliximab. Il-half-life twila ta' infliximab għandha tiġi kkunsidrata jekk proċedura kirurġika qegħda tkun ippjanata. Pazjent li għandu bżonn operazzjoni waqt li jkun fuq infliximab għandu jinżamm taħt osservazzjoni mill-qrib għal infezzjonijiet, u għandhom jittiehdu azzjonijiet xierqa.

Jekk ma jkunx hemm rispons għall-kura tal-marda ta' Crohn, dan jista' jindika li jkun hemm djuq fibrotiku fiss li jista' jkollu bżonn kura kirurġika. M'hemm l-ebda evidenza li tindika li infliximab jaggrava jew jikkawża djuq fibrotiku.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Il-frekwenza ta' infezzjonijiet serji f'pazjenti ta' 65 sena u akbar ikkurati b'infliximab kienet aktar minn dawk taħt il-65 sena. Ftit minnhom kellhom riżultat fatali. Attenzjoni partikolari dwar ir-riskju għal infezzjoni għandha tingħata meta tkun qed tingħata kura lill-anzjani (ara sezzjoni 4.8).

Popolazzjoni pedjatrika

Infezzjonijiet

Fi studji kliniċi, kienu rrapportati infezzjonijiet fi proporzjon akbar ta' pazjenti pedjatriċi meta mqabbla ma' pazjenti adulti (ara sezzjoni 4.8).

Tilqim

Huwa rakkomandat li pazjenti pedjatriċi, jekk inhu possibbli, jiġu aġġornati bit-tilqim kollu skont il-linji gwida ta' tilqim kurrenti qabel ma jibdew terapija b'infliximab. Pazjenti pedjatriċi fuq infliximab jistgħu jirċievu tilqim fl-istess waqt, minbarra tilqim ħaj (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.6)

Tumuri malinni u disturbi limfoproliferattivi

Tumuri malinni, xi wħud fatali, kienu rrapportati fost tfal, adoloxxenti u adulti żgħażaġh (sal-età ta' 22 sena) ikkurati b'sustanzi li jimblokkaw it-TNF (bidu tat-terapija \leq 18-il sena), inkluż b'infliximab wara t-tqegħid fis-suq. Madwar nofs il-każijiet kienu limfomi. Il-każijiet l-oħra kienu jinvolvu varjetà ta' tumuri malinni differenti u kienu jinkludu tumuri malinni rari li s-soltu jkunu assoċjati ma' immunosoppressjoni. Ma jstax ikun eskluż riskju għal żvilupp ta' tumuri malinni fi tfal u adoloxxenti li jkunu kkurati b'imblokkaturi ta' TNF.

Każijiet wara t-tqegħid fis-suq ta' limfoma fil-fwied u l-marrara taċ-ċelluli T ġew irrappurtati f'pazjenti kkurati b'sustanzi li jimblokkaw it-TNF li jinkludu infliximab. Dan it-tip rari ta' limfoma taċ-ċelluli T għandu kors tal-marda aggressiv ħafna u ġeneralment ikun fatali. Kważi l-pazjenti kollha kienu rċievew kura b'AZA jew b'6-MP flimkien ma' jew eżatt qabel imblokkatur ta' TNF. Il-maġġoranza tal-każijiet b'infliximab seħħew f'pazjenti bil-marda ta' Crohn jew b'kolite ulċerattiva u l-biċċa l-kbira kienu rrapportati f'subien adoloxxenti jew irġiel żgħażaġh adulti. Ir-riskju li jista' jkun hemm bil-kombinazzjoni ta' AZA jew 6-MP u infliximab għandu jiġi kkunsidrat b'attenzjoni. Ma jstax jiġi eskluż riskju għall-iżvilupp ta' limfoma fil-fwied u l-marrara kkawżata minn ċelluli T f'pazjenti kkurati b'infliximab (ara sezzjoni 4.8).

Kontenut ta' sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'. Madankollu, Flixabi jiġi ddilwit f'soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%). Dan għandu jitqies għall-pazjenti li qegħdin fuq dieta b'ammont ikkontrollat ta' sodium (ara sezzjoni 6.6).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

F'pazjenti b'sintomi ta' artrite rewmatojde, artrite psorijatika u l-marda ta' Crohn, hemm indikazzjonijiet li meta jingħataw methotrexate u immunomodulatori oħra fl-istess ħin, dan inaqqas il-formazzjoni ta' antikorpi kontra infliximab u jżid il-koncentrazzjonijiet ta' infliximab fil-plażma. Madankollu, ir-riżultati huma incerti minħabba limitazzjonijiet fil-metodi li ntużaw għall-analiżi ta' infliximab fis-serum u l-antikorpi kontra infliximab.

Ma jidherx li kortikosteroidi jaffettwaw il-farmakokinetika ta' infliximab sa livell li huwa rilevanti b'mod kliniku.

Il-kombinazzjoni ta' infliximab ma' sustanzi bijoloġiċi terapewtiċi oħrajn li jintużaw biex jikkuraw l-istess kundizzjonijiet bħal infliximab, inkluż anakinra u abatacept, mhix irrakkomandata (ara sezzjoni 4.4).

Huwa rakkomandat li vaċċini ħajjin ma jingħatawx fl-istess ħin ma' infliximab. Huwa rakkomandat ukoll li vaċċini ħajjin ma jingħatawx lil trabi wara espożizzjoni *in utero* għal infliximab għal 12-il xahar wara t-twelid. Jekk il-livelli ta' infliximab fis-serum tat-tarbija ma jkunux jistgħu jitkejlu jew jekk l-għoti ta' infliximab kien limitat għall-ewwel trimestru tat-tqala, l-għoti ta' tilqim ħaj jista' jitqies qabel dan iż-żmien jekk ikun hemm benefiċċju kliniku ċar għat-tarbija individwali (ara sezzjoni 4.4).

L-għoti ta' vaċċin ħaj lil tarbija li qed titredda' waqt li l-omm tkun qed tircievi infliximab mhuwiex rakkomandat ħlief jekk il-livelli ta' infliximab fis-serum tat-tarbija ma jkunux jistgħu jitkejlu (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

Huwa rakkomandat li sustanzi terapewtiċi infettivi ma jingħatawx flimkien ma' infliximab (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jikkunsidraw l-użu ta' kontraċettiv adegwat biex jevitaw it-tqala u jkomplu bl-użu tagħha għal mill-anqas 6 xhur wara l-aħħar trattament b'infliximab.

Tqala

In-numru moderat ta' tqaliet esposti għal infliximab miġbura b'mod prospettiv li wasslu għal twelid ta' trabi ħajjin b'riżultati magħrufa, inkluż madwar 1 100 esposti waqt l-ewwel trimestru, ma jindikax zieda fir-rata ta' formazzjonijiet ħżiena fit-tarbija tat-twelid.

Abbażi ta' studju ta' osservazzjoni mill-Ewropa tat-Tramuntana, ġew osservati zieda fir-riskju (OR, CI ta' 95%; valur p) ta' ċesarja (1.50, 1.14-1.96; p=0.0032), twelid qabel iż-żmien (1.48, 1.05-2.09; p=0.024), tarbija żgħira għall-età tat-tqala (2.79, 1.54-5.04; p=0.0007), u piż tat-twelid baxx (2.03, 1.41-2.94; p=0.0002) f'nisa esposti għal infliximab matul it-tqala (flimkien ma' immunomodulatori/kortikosteroidi jew mingħajrhom, 270 tqala) meta mqabbla ma' nisa esposti għal immunomodulatori u/jew kortikosteroidi biss (6,460 tqala). Il-kontribuzzjoni possibbli ta' esponiment għal infliximab u/jew is-severità tal-marda diġà eżistenti għadha mhijiex ċara f'dawn ir-riżultati.

Minhabba l-inibizzjoni ta' TNF α meta infliximab jingħata waqt it-tqala jista' jaffettwa r-rispons immuni normali tat-tarbija tat-twelid. Fi studju dwar it-tossiċità fuq l-iżvilupp li sar fuq ġrieden bl-użu ta' antikorp analogu li b'mod selettiv jimpedixxi l-attività funzjonali ta' TNF α tal-ġrieden, ma kienx hemm indikazzjoni ta' tossiċità għall-omm, tossiċità għall-embriju jew tertogeniċità (ara sezzjoni 5.3).

L-esperjenza klinika disponibbli hija limitata. Infliximab għandu jintuża matul it-tqala jekk ikun meħtieġ b'mod ċar biss.

Infliximab jgħaddi minn ġol-placenta u nstab fis-serum ta' trabi tat-twelid sa 12-il xahar wara t-twelid. Wara espożizzjoni *in utero* għal infliximab, it-trabi jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' infezzjoni, inkluż infezzjoni mifruxa serja li tista' ssir fatali. Għoti ta' tilqim ħaj (eż., tilqima ta' BCG) lil trabi esposti għal infliximab *fil-ġuf* mhuwiex irrakkomandat għal 12-il xahar wara t-twelid (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5). Jekk il-livelli ta' infliximab fis-serum tat-tarbija ma jkunux jistgħu jitkejlu jew jekk l-għoti ta' infliximab kien limitat għall-ewwel trimestru tat-tqala, l-għoti ta' tilqim ħaj jista' jitqies qabel dan iż-żmien jekk ikun hemm benefiċċju kliniku ċar għat-tarbija individwali. Kienu rrapportati wkoll każijiet ta' agranulocitosi (ara sezzjoni 4.8).

Treddiġh

Data limitata minn letteratura medika ppubblikata tindika li infliximab seta' jitkejjel f'livelli baxxi fil-halib tas-sider tal-bniedem f'koncentrazzjonijiet sa 5% tal-livell tas-serum tal-omm. Infliximab seta' jitkejjel ukoll fis-serum tat-tarbija wara esponiment għal infliximab permezz tal-halib tas-sider. Filwaqt li esponiment sistemiku f'tarbija li qed titredda' huwa mistenni li jkun baxx minhabba li infliximab fil-biċċa l-kbira jiġi degradat fil-passaġġ gastrointestinali, l-għoti ta' vaċċini ħajjin lil tarbija li qed titredda' meta l-omm tkun qed tirċievi infliximab mhuwiex rakkomandat ħlief jekk il-livelli ta' infliximab fis-serum tat-tarbija ma jkunux jistgħu jitkejlu. Infliximab jista' jiġi kkunsidrat biex jintuża waqt it-treddiġh.

Fertilità

M'hemmx biżżejjed taġġrif ta' qabel l-użu kliniku sabiex isiru konklużjonijiet dwar l-effetti ta' infliximab fuq il-fertilità u funzjoni riproduttiva ġenerali (sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Flixabi għandu effett zġħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni, eż. sturdamenti, mejt (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs kienet l-aktar reazzjoni avversa komuni għall-medicina (ADR) rrapportata fi provi kliniċi, li sehhet f'25.3% ta' pazjenti kkurati b'infliximab meta mqabbla ma' 16.5% ta' pazjenti fil-grupp tal-kontroll. L-aktar ADRs serji assoċjati ma' użu ta' imblokkaturi ta' TNF li kienu rrapportati għal infliximab jinkludu attivazzjoni mill-ġdid ta' HBV, CHF (*congestive heart failure*, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb), infezzjonijiet serji (li jinkludu sepsis, infezzjonijiet opportunistiċi u TB), mard tas-serum (reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva li jdumu biex isehħu), reazzjonijiet ematologiċi, lupus erythematosus sistemiku/sindrome jixbah il-lupus, disturbi ta' demijelinazzjoni, avvenimenti tal-fwied u tal-marrara, limfoma, HSTCL, lewkimja, karċinoma taċ-cellula ta' Merkel, melanoma, tumuri malinni fit-tfal, sarkojdosi/ reazzjoni li tixbah lil sarkojdosi, axxess fl-imsaren jew perianali (fil-marda ta' Crohn), u reazzjonijiet serji relatati mal-infużjoni (ara sezzjoni 4.4).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 1 telenka ADRs ibbażati fuq esperjenza minn studji kliniċi kif ukoll reazzjonijiet avversi, li xi whud wasslu għall-mewt, irrappurtati minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Fil-klassijiet tas-sistema tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati taħt it-titli tal-frekwenza bl-użu tal-kategoriji li ġejjin: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-ir-reazzjonijiet avversi għandhom jitnizzlu skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji mnizzlin l-ewwel.

Tabella 1
Ir-reazzjonijiet avversi fi studji kliniċi u mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni ħafna:	Infezzjoni virali (eż. influwenza, infezzjonijiet bil-virus tal-erpes).
Komuni:	Infezzjonijiet batterjali (eż. sepsis, ċellulite, axcess).
Mhux komuni:	Tuberkulożi, infezzjonijiet ikkawżati minn moffa (eż. Kandidijaži, onikomikoži).
Rari:	Meningite, infezzjonijiet opportunistiċi (bħal infezzjonijiet invażivi fungali [pnewmoċistoži, istoplasmoži, aspergilloži, kokkidijoidomikoži, kriptokokkoži, blastomikoži], infezzjonijiet batterjali [b'mikobatterji mhux tipiċi, listerjoži, salmonelloži] u infezzjonijiet virali [ċitomegalovirus]), infezzjonijiet parassitiċi, attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B.
Mhux magħrufa:	Infezzjoni kkawżata mit-tilqima nnifisha (wara espożizzjoni <i>in utero</i> għal infliximab)*.
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	
Rari:	Limfoma, limfoma mhux ta' Hodgkin, marda ta' Hodgkin, lewkimja, melanoma, kanċer tal-għonq tal-utru.
Mhux magħruf:	Limfoma fil-fwied u fil-marrara taċ-ċelluli T (l-aktar f'adolesxenti u rġiel adulti żgħażaġħ bil-marda ta' Crohn jew kolite ulċerattiva), karċinoma taċ-ċellula ta' Merkel, sarkoma ta' Kaposi.
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni:	Newtropenija, lewkopenija, anemija, limfadenopatija.
Mhux komuni:	Tromboċitopenija, limfopenija, limfoċitoži.
Rari:	Agranuloċitoži (inkluż trabi esposti <i>in utero</i> għal infliximab), purpura trombotika tromboċitopenika, panċitopenija, anemija emolitika, purpura tromboċitopenika idjopatika.
Disturbi fis-sistema immuni	
Komuni:	Sintomu respiratorju allergiku.
Mhux komuni:	Reazzjoni anafilattika, sindrome bħal tal-lupus, marda tas-serum jew reazzjoni bħal marda tas-serum.
Rari:	Xokk anafilattiku, vaskulite, reazzjoni tat-tip sarkojd.
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Mhux komuni	Dislipidemija.
Disturbi psikjatriċi	
Komuni:	Depressjoni, insomnja.
Mhux komuni:	Amneżija, aġitazzjoni, konfużjoni, ħedla tan-nġhas, nervożiżmu.
Rari:	Apatija.
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni ħafna:	Uġiġħ ta' ras.

Komuni:	Vertigo, sturdament, ipoestesija, parestesija.
Mhux komuni:	Aċċessjoni, newropatija.
Rari:	Mijelite transversa, disturbi li jneħħu l-majelin tas-sistema nervuża ċentrali (mard li jixbah l-isklerożi multipla u nevríte ottika), disturbi li jneħħu l-majelin tas-sistema periferali (bħal sindrome ta' Guillain-Barré, polinewropatija bit-telf tal-majelin b'infjammazzjoni kronika u newropatija motorjali multifokali).
Mhux magħrufa:	Inċidenti ċerebrovaskulari qrib hafna taż-żmien tal-infużjoni.
Disturbi fl-għajnejn	
Komuni	Konguntivite
Mhux komuni:	Keratite, edema mad-dawra tal-għajnejn, xgħira.
Rari:	Endoftalmite.
Mhux magħruf:	Telf tal-vista temporanju li jseħħ fi żmien sagħtejn mill-infużjoni.
Disturbi fil-qalb	
Komuni:	Takikardija, palpitazzjoni.
Mhux komuni:	Insuffiċjenza tal-qalb (bidu mill-ġdid jew li taggrava), aritmja, sinkope, qalb thabbat bil-mod.
Rari:	Ċijanożi, effużjoni mill-perikardju.
Mhux magħruf:	Iskemija mijokardijaka/infart mijokardijaku.
Disturbi vaskulari	
Komuni:	Pressjoni baxxa, pressjoni għolja, ekkimożi, fawra ta' shana, fwawar.
Mhux komuni:	Iskemija periferali, tromboflebite, ematoma.
Rari:	Insuffiċjenza ċirkulatorja, petekje, vażospazmu.
Disturbi respiratorji, toraciċi u medjastinali	
Komuni hafna:	Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs, sinusite.
Komuni:	Infezzjoni tan-naħa ta' isfel tal-passaġġ respiratorju (eż. bronkíte, pulmoníte), qtuġh ta' nifs, epistassi.
Mhux komuni:	Edema fil-pulmun, bronkospazmu, plewriżi, effużjoni mill-plewra.
Rari:	Mard tal-interstizzju tal-pulmun (inkluż mard li javvanza malajr, fibrozi fil-pulmun u pneumoníte).
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni hafna:	Uġiġh fl-addome, nawseja.
Komuni:	Emorraġija gastro-intestinali, dijarea, dispepsja, rifluss gastroesofagali, stitikezza.
Mhux komuni:	Titqib fil-musrana, stenozi fil-musrana, divertikulite, pankreatite, kejlite.
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni:	Funzjoni mhux normali tal-fwied, zieda fit-transaminases.
Mhux Komuni:	Epatite, ħsara epatoċellulari, koleċistite.
Rari:	Epatite awtoimmuni, suffejra.
Mhux magħruf:	Insuffiċjenza tal-fwied.
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Komuni:	Bidu ġdid ta' psorjasi jew taggrava inkluż psorjasi bl-imsiimer (l-aktar fil-pala tal-idejn u s-saqajn), urtikarja, raxx, ħakk, iperidrozi, ġilda xotta, dermatite fungali, ekżema, alopeċja.
Mhux komuni:	Johorġu l-imsiimer, seborreja, rosaċeja, papilloma tal-ġilda, iperkeratozi, kulur tal-ġilda anormali.
Rari:	Nekroliżi tossika tal-epidermide, Sindrome ta' Stevens-Johnson, erythema multiforme, furunkulosi, dermatosi

	bullarja lineari IgA (LABD - <i>linear IgA bullous dermatosis</i>), pustulloži ekžantematuża mifruxa akuta (AGEP - <i>acute generalised exanthematous pustulosis</i>), reazzjonijiet likenojdi.
Mhux magħruf:	Is-sintomi ta' dermatomijosite jmorru għall-agħar.
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni:	Artralġja, uġiġh fil-muskoli, uġiġh fid-dahar.
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Komuni:	Infezzjoni fl-apparat tal-awrina.
Mhux komuni:	Pajilonefrite.
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Mhux komuni:	Vaġinite.
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni hafna:	Reazzjoni relatata mal-infużjoni, uġiġh.
Komuni:	Uġiġh fis-sider, għeja, deni, reazzjoni mnejn tingħata l-injezzjoni, tkexkix ta' bard, edema.
Mhux komuni:	Fejġan indebolit.
Rari:	Leżjoni granulomatoża.
Investigazzjonijiet	
Mhux komuni:	Awto-antikorpi pożittivi.
Rari:	Fattur tal-komplement mhux normali.

* inkluż tuberkułosi bovina (infezzjoni mifruxa ta' BCG), ara sezzjoni 4.4

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi għall-medicina

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Reazzjoni relatata mal-infużjoni kienet definita fi studji kliniċi bħala kull reazzjoni avversa li sseħħ waqt infużjoni jew fi żmien siegħa mill-infużjoni. Fi studji kliniċi ta' Fażi III, 18% tal-pazjenti kkurati b'infliximab kellhom reazzjoni relatata mal-infużjoni meta mqabbel ma' 5% tal-pazjenti kkurati bi placebo. Globalment, proporzjon oġhla ta' pazjenti li kienu qed jirċievu infliximab waħdu kellhom reazzjoni relatata mal-infużjoni meta ġew imqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu infliximab flimkien ma' immunomodulatori fl-istess hin. Madwar 3% tal-pazjenti waqqfu l-kura minħabba reazzjonijiet relatati mal-infużjoni u l-pazjenti kollha rkupraw b'terapija medika jew waħidhom. Mill-pazjenti kkurati b'infliximab li kellhom reazzjoni relatata mal-infużjoni waqt il-perjodu ta' induzzjoni sa ġimgha 6, 27% kellhom reazzjoni relatata mal-infużjoni waqt il-perjodu ta' manteniment, minn ġimgha 7 sa ġimgha 54. Mill-pazjenti li ma kellhomx reazzjoni relatata mal-infużjoni waqt il-perjodu ta' induzzjoni, 9% kellhom reazzjoni relatata mal-infużjoni waqt il-perjodu ta' manteniment.

Fi studju kliniku fuq pazjenti b'artrite reumatoidje (ASPIRE), l-infużjonijiet kellhom jingħataw fuq perjodu ta' sagħtejn għall-ewwel 3 infużjonijiet. It-tul ta' hin tal-infużjonijiet sussegwenti seta' jiqsar sa mhux inqas minn 40 minuta f'pazjenti li ma hassewx reazzjonijiet serji relatati mal-infużjoni. F'din il-prova, sitta u sittin fil-mija tal-pazjenti (686 minn 1,040) irċewew mill-anqas infużjoni waħda mqassra ta' 90 minuta jew anqas u 44% tal-pazjenti (454 minn 1,040) irċewew mill-anqas infużjoni waħda imqassra ta' 60 minuta jew anqas. Mill-pazjenti kkurati b'infliximab li rċewew mill-anqas infużjoni waħda mqassra, reazzjonijiet relatati mal-infużjoni seħħew fi 15% tal-pazjenti u reazzjonijiet serji relatati mal-infużjoni seħħew f'0.4% tal-pazjenti.

Fi studju kliniku ta' pazjenti bil-marda ta' Crohn (SONIC), reazzjonijiet relatati mal-infużjoni seħħew f'16.6% (27/163) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu terapija b'infliximab waħdu, f'5% (9/179) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu infliximab flimkien ma' AZA, u f'5.6% (9/161) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu terapija b'AZA waħdu. Seħħet reazzjoni relatata mal-infużjoni waħda ta' grad serju (< 1%) f'pazjent li kien fuq terapija b'infliximab waħdu.

F'esperjenza wara t-tqegħid fis-suq, każijiet ta' reazzjonijiet jixbhu lil daww anafilattiċi, fosthom edima tal-laringi/faringi u spażmu qawwi tal-bronki, kif ukoll aċċessjonijiet kienu assoċjati mal-għoti ta' infliximab (ara sezzjoni 4.4).

Kienu rrapportati każijiet ta' telf tal-vista temporanju li sehhew fi żmien sagħtejn minn meta ngħatat l-infużjoni ta' infliximab (ara sezzjoni 4.4). Kienu rrapportati każijiet (xi wħud fatali) ta' iskemija/infart mijokardijaku u aritmija, xi wħud qrib ħafna l-ħin tal-infużjoni ta' infliximab; inċidenti ċerebrovaskulari ġew irrappurtati wkoll qrib ħafna l-ħin tal-infużjoni ta' infliximab.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni wara l-ġħoti mill-ġdid ta' infliximab

Studju kliniku f'pazjenti bi psorjasi moderata sa severa kien maħsub biex tiġi evalwata l-effikaċja u s-sigurtà ta' terapija fit-tul kontra kura mill-ġdid b'kors ta' induzzjoni ta' infliximab (massimu ta' erba' infużjonijiet f'ġimgħat 0, 2 6 u 14) wara li tkun ħraxet il-marda. Il-pazjenti ma rċewew ebda terapija immunosoppressiva fl-istess ħin. Fil-parti tal-istudju dwar dawk li ngħataw kura mill-ġdid, 4% (8/219) tal-pazjenti kellhom reazzjoni serja relatata mal-infużjoni kontra < 1% (1/222) ta' dawk fuq terapija ta' manteniment. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni serji sehhew fit-tieni infużjoni f'ġimgħa 2. L-intervall bejn l-aħħar doża ta' manteniment u l-ewwel doża tal-indużjoni mill-ġdid kienu jvarjaw minn 35-231 jum. Is-sintomi kienu jinkludu, iżda ma kinux limitati għal dispnea, urtikarja, edima tal-wiċċ, u pressjoni baxxa. Fil-każijiet kollha, il-kura b'infliximab twaqqfet u/jew kura oħra ngħatat bil-fejtan totali tas-sinjali u s-sintomi.

Sensittività eċċessiva li ddum ma sseħħ

Fi studji kliniċi reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ili ddum ma sseħħ ma kinux komuni u sehhew wara intervalli mingħajr infliximab ta' anqas minn sena. Fl-istudji dwar il-psorjasi, reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva sehhew kmieni fil-kors ta' kura. Sinjali u sintomi kienu jinkludu wġiġħ fil-muskoli u/jew artralġja b'deni u/jew raxx b'xi pazjenti kellhom ukoll ħakk, edima fil-wiċċ, idejn jew xufftejn, problemi biex jibilgħu, urtikarja, uġiġħ fil-grieżem u/jew uġiġħ ta' ras.

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-inċidenza ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li ddum ma sseħħ wara intervalli mingħajr infliximab ta' aktar minn sena iżda t-tagħrif limitat li hemm minn studji kliniċi jindika riskju akbar għal sensittività eċċessiva aktar ma jikber l-intervall mingħajr infliximab (ara sezzjoni 4.4).

Fi studju kliniku ta' sena b'infużjonijiet ripetuti f'pazjenti bil-marda ta' Crohn (studju ACCENT I), l-inċidenza ta' reazzjonijiet bħal dawk ta' mard tas-serum kienet ta' 2.4%.

Immunogeniċità

Pazjenti li żviluppaw antikorpi għal infliximab kellhom probabbiltà akbar (xi 2-3 darbiet aktar) li jiżviluppaw reazzjonijiet relatati mal-infużjoni. Meta fl-istess ħin intużaw aġenti immunosoppressivi, ġie osservat tnaqqis fil-frekwenza ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni.

Fi studji kliniċi fejn intużat doża waħda jew ħafna dozi ta' infliximab li varjaw minn 1 sa 20 mg/kg, instabu antikorpi għal infliximab f'14% tal-pazjenti fuq xi terapija immunosoppressiva, u f'24% tal-pazjent mingħajr terapija immunosoppressiva. F'pazjenti b'artrite rewmatojde li rċewew korsijiet ta' kura b'dozi ripetuti rakkomandati ma' methotrexate, 8% tal-pazjenti żviluppaw antikorpi għal infliximab. F'pazjenti b'artrite psorijatika li rċewew 5 mg/kg b'methotrexate jew mingħajru, fi 15% tal-pazjenti sehhew antikorpi (l-antikorpi sehhew iffurmat f'4% tal-pazjenti li rċewew methotrexate u f'26% tal-pazjenti li ma kinux qed jirċievu methotrexate fil-linja bażi). Fil-pazjenti bil-marda ta' Crohn li rċewew kura ta' manteniment, antikorpi għal infliximab sehhew f'total ta' 3.3% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu immunosoppressanti u fi 13.3% tal-pazjenti li ma kinux qed jirċievu immunosoppressanti. L-inċidenza ta' antikorpi kienet xi 2-3 darbiet oġħla f'pazjenti li kienu kkurati b'mod episodiku. Minħabba l-limitazzjonijiet fil-metodoloġija, assay negattiv ma teskludix il-presenza ta' antikorpi għal infliximab. Xi pazjenti li jiżviluppaw livelli għoljin ta' antikorpi għal infliximab kellhom sinjali ta' effikaċja mnaqqsa. F'pazjenti psorijatiċi kkurati b'infliximab bħala kors ta' manteniment fl-assenza ta' immunomodulatori li jingħataw fl-istess ħin, madwar 28% żviluppaw antikorpi għal infliximab (ara sezzjoni 4.4: "Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (*IRR - Infusion-related reactions*) u sensittività eċċessiva").

Infezzjonijiet

Tuberkulożi, infezzjonijiet batteriċi, inkluża sepsis u pulmonite, infezzjonijiet invażivi fungali, virali, u infezzjonijiet opportunistiċi oħra, ġew osservati f'pazjenti li kienu qed jirċievu infliximab. Ftitt minn

dawn kienu fatali; l-infezzjonijiet opportunistiċi rrapportati l-aktar frekwenti b' rata ta' mortalità ta' > 5% jinkludu pnevmocistożi, kandidijażi, listerjożi u aspergillożi (ara sezzjoni 4.4).

Fi studji kliniċi, 36% tal-pazjenti li ngħataw infliximab kienu kkurati għal infezzjonijiet mqabbla ma' 25% ta' pazjenti li ġew ikkurati bi placebo.

Fi studji kliniċi dwar artrite rewmatojde, l-inċidenza ta' infezzjonijiet serji inkluz pulmonite kienet oġhla fil-pazjenti kkurati b' infliximab u methotrexate meta mqabbel ma' methotrexate waħdu speċjalment b' dozi ta' 6 mg/kg jew aktar (ara sezzjoni 4.4).

F'rapporti li saru b' mod spontanju wara t-tqegħid fis-suq, infezzjonijiet kienu l-aktar reazzjoni avversa komuni serja. Ftit mill-każijiet kellhom riżultat fatali. Kważi 50% tal-imwiet irrapportati kienu assoċjati ma' infezzjoni. Każijiet ta' tuberkulożi, li xi drabi wasslu għall-mewt, inkluz ta' tuberkulożi miljari u tuberkulożi li seħhet f' post 'il barra mill-pulmun, kienu rrapportati (ara sezzjoni 4.4).

Tumuri malinni u disturbi proliferattivi tas-sistema limfatika

Fi studji kliniċi b' infliximab fejn kienu kkurati 5,780 pazjent, li jirrapprezentaw 5,494 sena ta' pazjenti, 5 każijiet ta' limfomi u 26 tumuri malinni mhux limfomi instabu meta mqabbla mal-ebda każ ta' limfoma u każ wiehed ta' tumor malinn mhux limfoma f' 1,600 pazjent ikkurati bi placebo li jirrapprezentaw 941 sena ta' pazjenti.

Fi studji kliniċi follow-up dwar is-sigurtà fit-tul b' infliximab li ħadu sa 5 snin, li jirrapprezentaw 6,234 snin ta' pazjenti (3,210 pazjenti), 5 każijiet ta' limfomi u 38 każijiet ta' tumuri malinni mhux limfomi kienu rrapportati.

Każijiet ta' tumuri malinni, inkluz limfoma kienu wkoll irrapportati fl-isfond ta' wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.4).

Fi studju kliniku esploratorju li kien jinvolvi pazjenti b' COPD moderat sa sever li kienu jew ipejpu fil-preżent jew kienu jpejpu fil-passat, 157 pazjent adult kienu kkurati b' infliximab b' dozi simili għal daww użati f' artrite rewmatojde u l-marda ta' Crohn. Disgħa minn dawn il-pazjenti żviluppaw tumuri malinni, inkluz limfoma. Il-follow-up dam medjan ta' 0.8 snin (inċidenza 5.7% [95% CI 2.65%-10.6%]). Kien hemm każ wiehed ta' tumor malinn fost is-77 pazjent tal-kontroll (follow-up medjan ta' 0.8 snin; inċidenza 1.3% [95% CI 0.03%-7.0%]). Il-maġġoranza tat-tumuri żviluppaw fil-pulmun, jew ir-ras u l-għonq.

Studju retrospettiv ta' ko-orti abbażi ta' popolazzjoni sab inċidenza akbar ta' kanċer tal-għonq tal-utru f' nisa b' artrite rewmatika ttrattati b' infliximab meta mqabbel ma' pazjenti li qatt ma ħadu trattament b' sustanzi bijoloġiċi qabel jew mal-popolazzjoni ġenerali, inkluzi daww b' età ta' aktar minn 60 sena (ara sezzjoni 4.4).

Barra dan, każijiet wara t-tqegħid fis-suq limfoma epatosplenika taċ-ċelluli T kienu rrapportati f' pazjenti kkurati b' infliximab, fejn il-maġġoranza tal-każijiet seħhew fil-marda ta' Crohn u f' kolite ulċerattiva, u l-biċċa l-kbira tagħhom kienu subien adolexxenti jew irġiel żgħażaġh adulti (ara sezzjoni 4.4).

Insuffiċjenza tal-qalb

Fi studju ta' Fażi II li kellu l-għan li ssir evalwazzjoni ta' infliximab għal CHF, inċidenza oġhla ta' rata ta' mwiet minħabba li hraxet l-insuffiċjenza tal-qalb ġiet osservata f' pazjenti li ngħataw infliximab, l-aktar f' daww li ngħataw id-doża aktar għolja ta' 10 mg/kg (jiġifieri daqs darbtejn id-doża massima approvata). F' dan l-istudju 150 pazjent b' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb ta' Klassi III-IV CHF tal-NYHA (frazzjoni tal-volum tal-ventrikulu tax-xellug ppumpjat ≤ 35%) kienu kkurati bi tliet infużjonijiet ta' infliximab ta' 5 mg/kg, 10 mg/kg, jew placebo fuq sitt ġimgħat. Wara 38 ġimgħa, 9 minn 101 pazjent li ngħataw infliximab (2 b' 5 mg/kg u 7 b' 10 mg/kg) mietu meta mqabbel ma' mewt waħda fost id-49 pazjent fuq placebo.

Kien hemm rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' każijiet fejn l-insuffiċjenza tal-qalb marret għall-aġħar, b' fatturi li setgħu jkunu identifikati jew mingħajrhom, f' pazjenti li kienu qed jieħdu infliximab.

Kien hemm ukoll rapporti wara t-tqeghid fis-suq ta' insufficjenza tal-qalb li bdiet mill-ġdid, inkluża insufficjenza tal-qalb f'pazjenti li fil-passat ma kellhomx mard kardjovaskulari. Ftit minn dawn il-pazjenti kellhom anqas minn 50 sena.

Avvenimenti tal-fwied u tal-marrara

Fi studji kliniċi, żidiet fl-ALT u fl-AST ħfief jew moderati ġew osservati f'pazjenti li kienu qed jirċievu infliximab mingħajr ma avvanzaw għall-ħsara epatika severa. Żidiet tal-ALT ≥ 5 darbiet il-Limitu ta' Fuq tan-Normal (ULN) ġew osservati (ara Tabella 2). Żidiet fl-aminotransferases ġew osservati (ALT aktar komuni minn AST) fi proporzjon akbar ta' pazjenti li kienu qed jirċievu infliximab milli f'dawk tal-kontrolli, kemm meta infliximab ngħata waħdu kif ukoll meta ntuża flimkien ma' aġenti immunosoppressivi oħrajn. Il-biċċa l-kbira miż-żidiet fl-aminotransferase kienu temporanji; madankollu, numru żgħir ta' pazjenti kellhom żidiet għal żmien itwal. B'mod ġenerali, pazjenti li żviluppaw żidiet fl-ALT u l-AST ma kellhomx sintomi, u l-anormalitajiet naqsu jew għaddew mat-tkomplija jew mal-waqfien ta' infliximab, jew billi saru bidliet fit-terapiji l-oħrajn li kienu qed jingħataw. F'sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq, każijiet ta' suffejra u epatite, xi whud b'karatteristiċi ta' epatite awtoimmuni, kienu rrapportati f'pazjenti li rċevew infliximab (ara sezzjoni 4.4).

Tabella 2
Proporzjon ta' pazjenti b'żieda fl-attività ALT fi studji kliniċi

Indikazzjoni	Numru ta' pazjenti ³		Follow-up medjan (ġimgħat) ⁴		≥ 3 darbiet ULN		≥ 5 darbiet ULN	
	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab
Artrite rewmatojde	375	1,087	58.1	58.3	3.2%	3.9%	0.8%	0.9%
Marda ta' Crohn ²	324	1,034	53.7	54.0	2.2%	4.9%	0.0%	1.5%
Marda ta' Crohn Pediatrika	N/A	139	N/A	53.0	N/A	4.4%	N/A	1.5%
Kolite b'ulċera	242	482	30.1	30.8	1.2%	2.5%	0.4%	0.6%
Kolite ulċerattiva fit-tfal	N/A	60	N/A	49.4	N/A	6.7%	N/A	1.7%
Spondilite Ankylosing	76	275	24.1	101.9	0.0%	9.5%	0.0%	3.6%
Artrite psoriatika	98	191	18.1	39.1	0.0%	6.8%	0.0%	2.1%
Plakka psoriatika	281	1,175	16.1	50.1	0.4%	7.7%	0.0%	3.4%

¹ Pazjenti fuq placebo irċievew methotrexate filwaqt li pazjenti fuq infliximab irċievew kemm infliximab kif ukoll methotrexate.

² Pazjenti fuq placebo fiż-2 studji ta' Fażi III fil-marda ta' Crohn's, ACCENT I u ACCENT II, irċievew doża tal-bidu ta' 5 mg/kg infliximab fil-bidu tal-istudju u kienu fuq placebo fil-fażi ta' manteniment. Pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għall-grupp ta' manteniment bi placebo u mbagħad aktar tard qalbu għal infliximab huma inklużi fil-grupp ta' infliximab fl-analiżi ALT. Fil-prova ta' Fażi IIIb fil-marda ta' Crohn, SONIC, pazjenti tal-placebo rċievew 2.5 mg/kg/kuljum ta' AZA bhala kontroll attiv flimkien ma' infużjonijiet ta' infliximab bhala placebo.

³ Numru ta' pazjenti evalwati għal ALT.

⁴ Follow-up medju huwa bbażat fuq il-pazjenti kkurati.

Antikorpi antinukleari (ANA)/ antikorpi kontra double stranded DNA (dsDNA)

Madwar nofs il-pazjenti li ngħataw infliximab fi studji kliniċi u li fil-bidu kienu negattivi għal ANA fil-linja bażi żviluppaw ANA waqt l-istudju meta mqabbel ma' madwar wiehed minn kull hames pazjenti li ġew ikkurati bi placebo. Fi studji kliniċi, antikorpi kontra dsDNA ġew osservati għall-ewwel darba f'madwar 17% tal-pazjent li ngħataw infliximab, mqabbel ma' 0% tal-pazjent li ngħataw placebo. Fl-aħhar stima li saret, 57% tal-pazjenti li kienu ngħataw infliximab baqgħu pożittivi għal kontra dsDNA. Rapporti ta' lupus u sindromi bħal dawk tal-lupus, madankollu jibqgħu mhux komuni (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Pazjenti b'artrite rewmatojde guvenili

Infliximab kien studjat fi studju kliniku b'120 pazjent (medda ta' etajiet: 4-17-il sena) b'artrite rewmatojde guvenili attiva minkejja methotrexate. Il-pazjenti rċevew 3 jew 6 mg/kg ta' infliximab b'hal kors ta' induzzjoni bi 3 doži (gimġhat 0, 2, 6 jew gimġhat 14, 16, 20, rispettivament) segwiti minn terapija ta' manteniment kull 8 gimġhat, flimkien ma' methotrexate.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni sehhew f'35% tal-pazjenti b'artrite rewmatojde guvenili li kienu qed jirċievu 3 mg/kg imqabbla ma' 17.5% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu 6 mg/kg. Fil-grupp ta' 3 mg/kg infliximab, 4 minn 60 pazjent kellhom reazzjoni serja relatata mal-infużjoni u 3 pazjenti rrapportaw reazzjoni li setgħet kienet anafilattika (li 2 minnhom kienu fost ir-reazzjonijiet serji relatati mal-infużjoni). Fil-grupp ta' 6 mg/kg, 2 minn 57 pazjent kellhom reazzjoni serja relatata mal-infużjoni, li wiehed minnhom kellu reazzjoni li setgħet kienet anafilattika (ara sezzjoni 4.4).

Immunogeniċità

Antikorpi għal infliximab żviluppaw f'38% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu 3 mg/kg imqabbla ma' 12% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu 6 mg/kg. It-tajters tal-antikorp kienu b'mod partikolari oġhla fil-grupp ta' 3 mg/kg meta mqabbel ma' dak ta' 6 mg/kg.

Infezzjonijiet

Infezzjonijiet sehhew f'68% (41/60) tat-tfal li kienu qed jirċievu 3 mg/kg fuq perjodu ta' 52 gimġha, 65% (37/57) tat-tfal li kienu qed jirċievu infliximab 6 mg/kg fuq perjodu ta' 38 gimġha u 47% (28/60) tat-tfal li kienu qed jirċievu placebo fuq perjodu ta' 14-il gimġha (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti tfal bil-marda ta' Crohn

Ir-reazzjonijiet avversi- li ġejjin kienu rrapportati b'mod aktar komuni f'pazjenti tfal bil-marda ta' Crohn fl-istudju REACH (ara sezzjoni 5.1) milli f'pazjenti adulti bil-marda ta' Crohn: anemija (10.7%), demm fl-ippurgar (9.7%), lewkopenja (8.7%), fwawar (8.7%), infezzjonijiet virali (7.8%), newtopenija (6.8%), infezzjoni kkawżata minn batterja (5.8%), u reazzjoni allergika fil-passaġġ respiratorju (5.8%). Barra minn hekk, ġie rrapportat ksur fl-għadam (6.8%), madankollu, ma ġiex stabbilit jekk il-kawża kinitx il-medicina. Affarijiet oħra li jridu jiġu kkunsidrati qegħdin spjegati hawn taħt.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

F'REACH, 17.5% tal-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali hassew 1 jew aktar reazzjonijiet relatati mal-infużjoni. Ma kien hemm l-ebda reazzjonijiet serji relatati mal-infużjoni, u 2 individwi f'REACH kellhom reazzjonijiet anafilattici li ma kinux serji.

Immunogeniċità

Antikorpi għal infliximab instabu fi 3 (2.9%) pazjenti tfal.

Infezzjonijiet

Fl-istudju REACH, infezzjonijiet kienu rrapportati f'56.3% tal-individwi li ntgħażlu b'mod każwali kkurati b'infliximab. Infezzjonijiet kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti għal individwi li rċevew gimġha q8 għall-kuntrarju ta' gimġha q12 (73.6% u 38.0%, rispettivament), filwaqt li infezzjonijiet serji kienu rrapportati fi 3 individwi f'gimġha q8 u 4 individwi fil-grupp ta' manteniment f'gimġha q12. L-infezzjonijiet li kienu rrapportati b'mod l-aktar komuni kienu infezzjonijiet tal-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju u faringite, u l-aktar infezzjoni serja li kienet irrapportata b'mod l-aktar komuni kienet axxess. Tliet każijiet ta' pulmonite (1 serju) u 2 każijiet ta' herpes zoster (it-tnejn mhux serji) kienu rrapportati.

Pazjenti pedjatriċi b'kolite bl-ulċeri

B'mod globali, ir-reazzjonijiet avversi rrapportati fil-prova dwar kolite bl-ulċeri fit-tfal (C0168T72) u fl-istudji dwar kolite bl-ulċeri fl-adulti (ACT 1 u ACT 2) kienu ġeneralment konsistenti. F'C0168T72, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, faringite,

uġiġh addominali, deni u wġiġh ta' ras. L-aktar avveniment avversi komuni kien taħrix tal-kolite bl-ulċeri, li l-inċidenza tiegħu kienet oġhla f'pazjenti fuq skeda ta' dożaġġ ta' q12-il ġimgħa vs. kors ta' dożaġġ ta' q8 ġimgħat.

Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni

B'mod globali, 8 (13.3%) mis-60 pazjent ikkurati kellhom esperjenza ta' reazzjoni relatata mal-infuzjoni waħda jew aktar, b'4 minn 22 (18.2%) fil-grupp ta' kura ta' manteniment ta' q8 ġimgħat u 3 minn 23 (13.0%) fil-grupp ta' kura ta' manteniment ta' q12-il ġimgħa. Ma kinux irrappurtati reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni serji. Ir-reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni kienu kollha ta' intensità hafifa jew moderata.

Immunogeniċità

Antikorpi għal infliximab kienu osservati f'4 (7.7%) pazjenti sa ġimgħa 54.

Infezzjonijiet

Infezzjonijiet kienu rrappurtati f'31 (51.7%) minn 60 pazjent ikkurat f'C0168T72 u 22 (36.7%) kellhom bżonn kura b'sustanza orali jew parenterali kontra l-mikrobi. Il-proporzjon ta' pazjenti b'infezzjonijiet f'C0168T72 kien simili għal dak fl-istudju dwar il-marda ta' Crohn fit-tfal (REACH) iżda oġhla mill-proporzjon fl-istudji dwar kolite bl-ulċeri fl-adulti (ACT 1 u ACT 2). L-inċidenza globali ta' infezzjonijiet f'C0168T72 kienet ta' 13/22 (59%) fil-grupp ta' kura ta' manteniment ta' kull 8 ġimgħat u ta' 14/23 (60.9%) fil-grupp ta' kura ta' manteniment ta' kull 12-il ġimgħa. Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (7/60 [12%]) u farinġite (5/60 [8%]) kienu l-aktar infezzjonijiet fis-sistema respiratorja rrappurtati b'mod frekwenti. Infezzjonijiet serji kienu rrappurtati fi 12% (7/60) mill-pazjenti kollha kkurati.

F'dan l-istudju, kien hemm iktar pazjenti fil-grupp ta' età ta' 12-17-il sena milli fil-grupp ta' età ta' 6-11-il sena (45/60 [75.0%]) vs. 15/60 [25.0%]). Filwaqt li n-numru ta' pazjenti f'kull sottogrupp huwa żgħir wisq biex isiru konklużjonijiet definittivi dwar l-effett tal-età fuq avvenimenti ta' sigurtà, kien hemm proporzjonijiet oġhla ta' pazjenti b'avvenimenti avversi serji u twaqqif minhabba avvenimenti avversi fil-grupp ta' età iżgħar milli fil-grupp ta' età akbar. Filwaqt li l-proporzjon ta' pazjenti b'infezzjonijiet kien ukoll oġhla fil-grupp ta' età iżgħar, għall-infezzjonijiet serji, il-proporzjonijiet kienu simili fiż-żewġ gruppi ta' età. Proporzjonijiet globali ta' avvenimenti avversi u reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni kienu simili bejn il-gruppi ta' età ta' 6 sa 11 u 12 sa 17-il sena.

Esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

Reazzjonijiet avversi serji spontanji ta' wara t-tqegħid fis-suq b'infliximab fil-popolazzjoni pedjatrika kienu jinkludu tumuri malinni inkluzi limfomi taċ-ċelluli T, anormalijiet temporanji fl-enzimi epatiċi, sindromi li jixbhu l-lupus, u awtoantikorpi pożittivi (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Aktar tagħrif dwar popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Fi studji kliniċi dwar artrite reumatoidje, l-inċidenza ta' infezzjonijiet serji kienet akbar f'pazjenti ta' 65 sena u akbar ikkurati b'infliximab flimkien ma' methotrexate (11.3%) minn f'dawk taħt il-65 sena (4.6%). F'pazjenti kkurati b'methotrexate waħdu, l-inċidenza ta' infezzjonijiet serji kienet ta' 5.2% f'pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar meta mqabbla ma' 2.7% f'pazjenti taħt il-65 sena (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda każ ta' doża eċċessiva ma ġie rrapportat. Doži b'wahdiet sa 20 mg/kg ġew mogħtija mingħajr effetti tossiċi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, immunosoppressanti, inibituri tal-fattur tan-nekrozi alfa (TNF_α) Kodiċi ATC: L04AB02.

Flixabi hu prodott mediċinali bijoloġiku simili. Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Infliximab huwa antikorp kimeriku tal-bniedem-ġrieden monoklonali illi jeħel b'affinità kbira kemm mal-forma li tinħall kif ukoll ma' dik transmembranika ta' TNF_α iżda mhux ma' limfotossina α (TNF_β).

Effetti farmakodinamiċi

Infliximab jinibixxi l-attività funzjonali ta' TNF_α f'varjetà kbira ta' *bioassays in vitro*. Infliximab inibixxa mard fi ġrieden transġeniċi li jiżviluppaw poliartrite minħabba espressjoni kostituttiva ta' TNF_α uman, u meta ngħata wara l-bidu tal-marda, ħalla ġogi mherrija jfieuqu. *In vivo*, infliximab malajr jiffirma kumplessi stabbli ma' TNF_α uman, proċess li jimxi b'mod parallel mat-telf ta' bjoattività ta' TNF_α.

Konċentrazzjonijiet għolja ta' TNF_α instabu fil-ġogi ta' pazjenti b'artrite rewmatojde u juru korrelazzjoni ma' zieda fl-attività tal-marda. F'artrite rewmatojde, kura b'infliximab naqqset l-infiltrazzjoni ta' ċelluli infjammatorji f'partijiet infjammati tal-ġogi, kif ukoll l-espressjoni ta' molekuli li jikkontrollaw l-adeżjoni taċ-ċelluli, kimoattrazzjoni u degradazzjoni tat-tessuti. Wara kura b'infliximab, il-pazjenti wrew tnaqqis fil-livelli ta' interleukin 6 (IL-6) fis-serum u proteina reattiva-Ċ (CRP), u zieda fil-livelli ta' emoglobina f'pazjenti b'artrite rewmatojde b'livelli aktar baxxi ta' emoglobina, meta mqabbel mal-linja bażi. Minbarra dan, ma kien hemm l-ebda tnaqqis sinifikanti fin-numru ta' limfociti fid-demem periferali jew fir-rispons proliferattiv għal stimolazzjoni mitogenika *in vitro* meta mqabbel maċ-celluli ta' pazjenti mhux ikkurati. F'pazjenti bi psorjasi, il-kura b'infliximab irriżultat fi tnaqqis tal-infjammazzjoni u normalizzazzjoni tad-differenzazzjoni tal-keratinoċiti fi plaque psorjatiċi. F'artrite psorijatika, kura fuq perjodu qasir b'infliximab naqqas in-numru ta' ċelluli T u l-vini tad-demem fis-synovium u ġilda psorjatika.

Evalwazzjoni istoloġika ta' bijopsiji mill-musrana l-kbira, meħudin qabel u 4 ġimgħat wara l-ġhotti ta' infliximab, żvelat tnaqqis sostanzjali fit-TNF_α li seta' jiġi osservat. Kura b'infliximab f'pazjenti bil-marda ta' Crohn kien ukoll assoċjat ma' tnaqqis sostanzjali fil-marker infjammatorju tas-serum, CRP, li ġeneralment ikun għoli. L-għadd totali ta' ċelluli bojod periferiċi tad-demem kien affetwat minimament f'pazjenti li ngħataw infliximab, għalkemm bidliet fil-limfociti, monoċiti u newtrofili wrew ċaqliq lejn firxa normali. Ċelluli mononukleari periferiċi tad-demem (PBMC) meħuda minn pazjenti li ngħataw infliximab ma wrew l-ebda tnaqqis fir-rispons proliferattiv għal stimuli meta mqabbla ma' pazjenti mhux fuq kura, u ma kinux osservati bidliet sostanzjali fil-produzzjoni ta' ċitokini minn PBMC stimolati wara kura b'infliximab. Analiżi ta' ċelluli mononukleari tal-lamina propria miksuba permezz ta' bijopsija tal-mukuża tal-musrana wriet li kura b'infliximab ikkawżat tnaqqis fin-numru ta' ċelluli li kienu kapaċi jesprimu TNF_α u interferon γ. Minn studji histoloġiċi oħra kien hemm evidenza li kura b'infliximab inaqqas l-infiltrazzjoni ta' ċelluli infjammatorji fil-partijiet affettwati tal-musrana u l-preżenza ta' markers kolite f'dawn il-postijiet. Studji endoskopici tal-mukuża tal-imsaren wrew evidenza ta' fejqan tal-mukuża f'pazjenti kkurati b'infliximab.

Effikaċja klinika u sigurtà

Artrite rewmatojde fl-adulti

L-effikaċja ta' infliximab kienet evalwata f'żewġ studji importanti ħafna multiċentriċi, li fihom il-partiċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind: ATTRACT u ASPIRE. Fiz-żewġ studji, l-użu fl-istess ħin ta' dożi stabbli ta' folic acid, kortikosteroidi orali (≤ 10 mg/jum) u/jew mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs) ġie permess.

Il-punti aħħarin ewlenin kienu t-tnaqqis fis-sinjali u s-sintomi kif imkejla skont il-kriterji tal-American College of Rheumatology (ACR 20 għal ATTRACT, *landmark* ACR-N għal ASPIRE), il-prevenzjoni ta' ħsara strutturali fil-ġogi, u t-titjib fil-funzjoni fiżika. Tnaqqis fis-sinjali u s-sintomi kien definit bħala titjib ta' mill-inqas 20% (ACR 20) fin-numru ta' ġogi kemm dawk teneri kif ukoll dawk minfuħin, u fi tlieta minn dawn il-5 kriterji: (1) l-evalwazzjoni globali tal-evalwatur, (2) l-evalwazzjoni globali tal-pazjent, (3) kejl tal-funzjonalità/diżabilità, (4) skala viżwali analoga tal-uġiġh u (5) rata ta' sedimentazzjoni tal-eritrociti jew proteina reattiva-Ċ. ACR-N juża l-istess kriterji bħal ACR 20, ikkalkulat billi jittiehed l-aktar perċentwali baxx ta' titjib fl-għadd ta' ġogi minfuħin, u l-medjan tal-bqija tal-5 komponenti tar-rispons tal-ACR. Ħsara strutturali fil-ġogi (tmermir u tidjiq fl-ispazju tal-ġogi) kemm fl-idejn kif ukoll fis-saqajn tkejjlet permezz tal-bidla mil-linja bażi fil-punteġġ totali ta' modifikat ta' van der Heijde Sharp (0-440). Il-Kwestjonarju Dwar l-Evalwazzjoni tas-Saħħa (HAQ; skala 0-3) intuża biex titkejjel il-medja tal-bidla tal-punteġġi mil-linja bażi mal-ħin, fil-funzjoni fiżika.

L-istudju ATTRACT evalwa r-risponsi f'gimġha 30, 54 u 102 fl-istudju kkontrollat bi placebo fuq 428 pazjent b'artrite rewmatojde attiva minkejja l-kura b'methotrexate. Madwar 50% tal-pazjenti kienu f'Klassi III funzjonali. Pazjenti rċevew placebo, 3 mg/kg jew 10 mg/kg infliximab f'gimġhat 0, 2 u 6, u mbagħad kull 4 jew 8 gimġhat minn hemm 'il quddiem. Il-pazjenti kollha kienu fuq dożi stabbli ta' methotrexate (medjan 15 mg/gimġha) għal 6 xhur qabel ma rreġistraw u kellhom jibqgħu fuq dożi stabbli matul l-istudju.

Ir-riżultati tal-gimġha 54 (ACR 20, HAQ u l-punteġġ totali modifikat ta' van der Heijde Sharp) qed jintwerew f'Tabella 3. Livelli oġhla ta' rispons kliniku (ACR 50 u ACR 70) kienu osservati fil-gruppi kollha li ngħataw infliximab fit-30 u l-gimġha 54 mqabbel ma' methotrexate waħdu.

Tnaqqis fir-rata ta' avvanz tal-ħsara strutturali fil-ġogi (tmermir u tidjiq fl-ispazju tal-ġogi) ġie osservat mal-gimġha 54 fil-gruppi kollha li ngħataw infliximab (Tabella 3).

L-effetti osservati mal-gimġha 54 nżammu matul il-102 gimġhat. Minhabba f'għadd ta' pazjenti li rtiraw mill-kura, id-daqs tad-differenza fl-effett bejn infliximab u l-grupp li ngħata methotrexate waħdu ma jstax ikun definit.

Tabella 3
Effetti fuq ACR 20, Hsara Strutturali fil-Ġogi u Funzjoni Fizika fl-ġimgha 54, ATTRACT

	Kontroll ^a	Infliximab ^b				Kollha influximab ^b
		3 mg/kg q 8 ġimghat	3 mg/kg q 4 ġimghat	10 mg/kg q 8 ġimghat	10 mg/kg q 4 ġimghat	
Pazjenti b'reazzjoni ACR 20 / Pazjenti evalwati (%)	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Punteġġ totali ^d (punteġġ van der Heijde Sharp)						
Bdil mil-linja bażi (Medja ±SD ^c)	7.0 ± 10.3	1.3 ± 6.0	1.6 ± 8.5	0.2 ± 3.6	-0.7 ± 3.8	0.6 ± 5.9
Medjan ^c (Firxa interkwartili)	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)
Pazjenti li ma marrux għall- aġħar/pazjenti evalwati (%) ^c	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
Bdil fl-HAQ mil-linja bażi fuq medda ta' żmien ^e (pazjenti evalwati)	87	86	85	87	81	339
Medja ±SD ^c	0.2 ± 0.3	0.4 ± 0.3	0.5 ± 0.4	0.5 ± 0.5	0.4 ± 0.4	0.4 ± 0.4

^a kontroll= il-pazjenti kollha kellhom RA attiv minkejja kura b'dożi stabbli ta' methotrexate għal sitt xhur qabel ma ddahhlu fl-istudju u kollhom jibqgħu fuq dożi stabbli matul l-istudju. Użu fl-istess hin ta' kortikosteroidi orali (≤ 10 mg/kuljum) u/jew NSAIDs ġie permess, u ngħataw supplementi ta' folate.

^b id-dożi kollha ta' infliximab ngħataw flimkien ma' methotrexate u folate b'xi whud fuq kortikosteroidi u/jew NSAIDs.

^c p < 0.001, għal kull grupp li ngħata infliximab vs. kontroll

^d valuri akbar juru iktar hsara fil-ġogi.

^e HAQ =Kwestjonarju Dwar l-Evalwazzjoni tas-Saħħa; valuri ikbar jindikaw inqas diżabilità.

L-istudju ASPIRE evakwat ir-rispons mal-ġimgha 54 f'1,004 pazjenti li qatt ma ngħataw methotrexate (marda tkun ilha ≤ 3 snin, medjan 0.6 sena)^b artrite rewmatojde attiva li tkun feġġet kmieni (l-għadd medjan tal-ġogi minfuħin u teneri ta' 19 u 31 rispettivament). Il-pazjenti kollha rċewew methotrexate (ottimizzati għal 20 mg/kg mat-8 ġimgha) u jew placebo, 3 mg/kg jew 6 mg/kg infliximab f'ġimghat 0,2, u 6 u kull 8 ġimghat minn hemm 'il quddiem. Ir-riżultati minn ġimgha 54 qed jidhru f' Tabella 4.

Wara ġimgha 54 ta' kura, iż-żewġ dożi ta' infliximab + methotrexate irriżultaw f'aktar titjib statistikament sinifikanti fis-sinjali u s-sintomi mqabbla ma' methotrexate waħdu kif imkejje mill-proporzjon ta' nies li kisbu rispons ACR 20, 50 u 70.

F'ASPIRE, aktar minn 90% tal-pazjenti kellhom mill-anqas żewġ X-rays li setgħu jkunu evalwati. Tnaqqis fir-rata tal-avvanz fil-hsara strutturali ġie osservat mat-30 u ġimgha 54 fil-gruppi ta' infliximab + methotrexate meta mqabbla ma' methotrexate waħdu.

Tabella 4
Effetti fuq l-ACRn, Hsara Strutturali fuq il-Ġogi u Funzjoni Fizika f'ġimgha 54, ASPIRE

	Plaċebo + MTX	Infliximab + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Flimkien
Individwi li ntgħażlu b'mod każwali	282	359	363	722
Perċentwali fit-titjib tal-ACR				
Medja ± SD ^a	24.8 ± 59.7	37.3 ± 52.8	42.0 ± 47.3	39.6 ± 50.1
Bidla mil-linja bażi fit-total tal-punteġġ van der Heijde modifikat Sharp ^b				
Medja ± SD ^a	3.70 ± 9.61	0.42 ± 5.82	0.51 ± 5.55	0.46 ± 5.68
Medjan	0.43	0.00	0.00	0.00
Titjib mil-linja bażi fl-HAQ li nkiseb b'hala medja meħuda maż-żmien minn ġimgha 30 sa ġimgha 54 ^c				
Medja ± SD ^d	0.68 ± 0.63	0.80 ± 0.65	0.88 ± 0.65	0.84 ± 0.65

^a p < 0.001, għal kull grupp li ngħata kura b'infliximab vs. kontroll.

^b aktar ma jkunu għoljin il-valuri, aktar tkun il-hsara fil-ġogi.

^c HAQ = Kwestjonaru fuq l-Evalwazzjoni tas-Saħħa; aktar ma jkunu għoljin il-valuri jindikaw anqas diżabilità.

^d p=0.030 u < 0.001 għall-gruppi ta' kura b'3 mg/kg u 6 mg/kg rispettivament vs. plaċebo + MTX.

Tagħrif li jindika li jkun aħjar li d-doża tiġi miżjuda bil-mod b'artrite reumatoidje jiġu mill-istudju ATTRACT, ASPIRE u START. START kien studju li fih il-partiċipanti ntgħażlu b'mod każwali, multicentriku, double-blind, bi 3 partijiet tal-istudji, ta' grupp parallel. F'wiehed mill-partijiet tal-istudji (grupp 2, n=329), pazjenti li ma kellhomx rispons adegwat kellhom id-doži titrati b'inkrementi ta' 1.5 mg/kg minn 3 sa 9 mg/kg. Il-maġġoranza (67%) ta' dawn il-pazjenti ma kellhomx bżonn xi titrazzjoni fid-doża. Mill-pazjenti li kellhom bżonn zieda fid-doża, 80% kisbu rispons kliniku u l-maġġoranza (64%) ta' dawn kellhom bżonn bidla waħda biss ta' 1.5 mg/kg.

Marda ta' Crohn fl-adulti

Kura ta' induzzjoni fil-marda ta' Crohn attiva b'mod moderat sa qawwi

L-effikaċja ta' kura b'doża waħda ta' infliximab kien evalwat f'108 pazjenti bil-marda ta' Crohn attiva (Indiċi ta' Attività tal-marda ta' Crohn (CDAI) ≥ 220 ≤ 400) fi studju li fih il-partiċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blinded, ikkontrollat bi plaċebo u li juri rispons għad-doża. Minn dawn il-108 pazjent, 27 kienu kkurati bid-doża rakkomandata ta' infliximab 5 mg/kg. Il-pazjenti kollha ma kellhomx rispons adegwat għal terapiji konvenzjonali li kienu ngħataw qabel. L-użu fl-istess hin ta' doži stabbli ta' terapiji konvenzjonali, ġie permess u 92% tal-pazjenti komplew jingħataw dawn it-terapiji.

Il-punt aħhari primarju kien il-proporzjon tal-pazjenti li kellhom rispons kliniku, definit b'hala tnaqqis fil-CDAI ta' ≥ 70 punt mil-linja bażi fl-evalwazzjoni tar-4 ġimgha u mingħajr zieda fl-użu ta' prodotti mediċinali jew kirurġija għall-marda ta' Crohn. Pazjenti li kellhom rispons fir-4 ġimgha kienu segwiti sat-12-il ġimgha. Il-punti aħharin sekondarji kienu jinkludu l-proporzjon ta' pazjenti b'fejqaan kliniku fir-4 ġimgha (CDAI < 150) u rispons kliniku maż-żmien.

Fir-4 ġimgha, wara l-ghoti ta' doża waħda tal-mediċina studjata, 22/27 (81%) tal-pazjenti kkurati b'infliximab li ngħataw doża ta' 5 mg/kg kellhom rispons kliniku kontra 4/25 (16%) tal-pazjenti li ngħataw plaċebo (p < 0.001). Fir-raba' ġimgha wkoll, 13/27 (48%) tal-pazjenti li ngħataw infliximab kellhom fejqaan kliniku mill-marda (CDAI < 150) kontra 1/25 (4%) tal-pazjenti li ngħataw plaċebo. Rispons kien osservat fi żmien ġimagħtejn, bl-akbar rispons f'4 ġimghat. Meta saret l-aħhar osservazzjoni wara 12-il ġimgha, 13/27 (48%) tal-pazjenti li ngħataw infliximab kienu għadhom qed juru rispons.

Kura ta' manteniment fil-marda ta' Crohn attiva b'mod moderat sa qawwi fl-adulti

L-effikaċja ta' infużjonijiet ripetuti ta' infliximab kienu studjati fi studju kliniku li dam sena (ACCENT I). B'kollox 573 pazjenti bil-marda ta' Crohn attiva b'mod moderat sa sever (CDAI \geq 220 \leq 400) irċevew infużjoni waħda ta' 5 mg/kg f' ġimġha 0. 178 mill-580 pazjent irreġistrat (30.7%) kienu definiti bħala li kellhom marda severa (punteġġ CDAI > 300 u kortikosteroidi fl-istess hin u/jew immunosoppressanti) jikkorrispondu għall-popolazzjoni definita fl-indikazzjoni (ara sezzjoni 4.1). F' ġimġha 2, il-pazjenti kollha kienu evalwati għar-rispons kliniku u li fih il-parteciċpanti ntgħażlu b'mod każwali f' wieħed minn tliet gruppi ta' kura: grupp ta' manteniment li ngħata placebo, grupp ta' manteniment li ngħata 5 mg/kg u grupp ta' manteniment li ngħata 10 mg/kg. It-tliet gruppi rċievew infużjonijiet ripetuti f' ġimġha 2, f' ġimġha 6, u mbagħad kull 8 ġimġhat.

Mill-573 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali, 335 (58%) kisbu rispons kliniku sa ġimġha 2. Dawn il-pazjenti kienu kklassifikati bħala persuni li rrispondew sa ġimġha 2 u kienu inklużi fl-analiżi primarja (ara Tabella 5). Fost il-pazjenti kklassifikati bħala persuni li ma rrispondewx f' ġimġha 2, 32% (26/81) fil-grupp ta' manteniment fuq placebo u 42% (68/163) fil-grupp fuq infliximab kisbu rispons kliniku sas-6 ġimġha. Ma kienx hemm differenza bejn il-gruppi fin-numru ta' dawk li kellhom rispons aktar tard minn hemm 'il quddiem.

Il-ko-punti aħharin ewlenin kienu l-proporzjon ta' pazjenti fit-tnaqqis kliniku (CDAI < 150) f' ġimġha 30 u ż-żmien sakemm intilef ir-rispons sa ġimġha 54. It-tnaqqis gradwali fil-kortikosteroidje kien permess wara ġimġha 6.

Tabella 5
Effetti fuq ir-rispons u r-rata ta' tnaqqis, dejta minn ACCENT I (persuni li rrispondew sa ġimġha 2)

	ACCENT I (persuni li rrispondew ta' ġimġha 2) % ta' Pazjenti		
	Manteniment bi Placebo (n=110)	Manteniment b'Infliximab 5 mg/kg (n=113) (Valur p)	Manteniment b'Infliximab 10 mg/kg (n=112) (Valur p)
Medja taż-żmien sakemm intilef ir-rispons sa ġimġha 54	19-il ġimġha	38 ġimġha (0.002)	> 54 ġimġha (< 0.001)
Ġimġha 30			
Rispons Kliniku ^a	27.3	51.3 (< 0.001)	59.1 (< 0.001)
Tnaqqis Kliniku	20.9	38.9 (0.003)	45.5 (< 0.001)
Tnaqqis Mingħajr Sterojdi	10.7 (6/56)	31.0 (18/58) (0.008)	36.8 (21/57) (0.001)
Ġimġha 54			
Rispons Kliniku ^a	15.5	38.1 (< 0.001)	47.7 (< 0.001)
Tnaqqis Kliniku	13.6	28.3 (0.007)	38.4 (< 0.001)
Tnaqqis Mingħajr Sterojdi ^b	5.7 (3/53)	17.9 (10/56) (0.075)	28.6 (16/56) (0.002)

^a Tnaqqis fis-CDAI \geq 25% u \geq 70 punt.

^b CDAI < 150 kemm f' ġimġha 30 kif ukoll f' 54 u mhux jirċievu kortikosteroidi fit-3 xhur qabel ġimġha 54 fost il-pazjenti li kienu qed jirċievu kortikosteroidi fil-linja bażi.

Minn ġimġha 14, il-pazjenti li kellhom rispons għall-kura, iżda li imbagħad tilfu l-benefiċċju kliniku tagħhom, thallew jaqilbu għal doża ta' infliximab ta' 5 mg/kg oġhla mid-doża li għaliha kienu ntgħażlu b'mod każwali originarjament. Disa' u tmenin fil-mija (50/56) tal-pazjenti li tilfu r-rispons kliniku fuq

infliximab 5 mg/kg bħala terapija ta' manteniment wara ġimgħa 14 kellhom rispons għal kura b'infliximab 10 mg/kg.

Titjib fil-miżuri tal-kwalità tal-ħajja, tnaqqis fil-każijiet li kienu jehtiegu jmorru l-isptar minħabba l-marda u l-użu tal-kortikosteroidi ġew osservati fil-gruppi ta' manteniment b'infliximab meta mqabbel mal-grupp ta' manteniment bi placebo f' ġimgħa 30 u 54.

Infliximab b'AZA jew mingħajru kien evalwat fi studju komparatur b'mod attiv, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind (SONIC) ta' 508 pazjenti adulti b'marda ta' Crohn minn moderata sa severa (CDAI $\geq 220 \leq 450$) li qatt ma kienu ħadu sustanzi bijoloġiċi u immunosoppressanti u li kellhom il-marda għal tul ta' żmien medjan ta' 2.3 snin. Fil-linja bażi 27.4% tal-pazjenti kienu qed jirċievu kortikosteroidi sistemici, 14.2% tal-pazjenti kienu qed jirċievu budesonide, u 54.3% tal-pazjenti kienu qed jirċievu komposti ta' 5-ASA. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu terapija b'ASA waħdu, terapija b'infliximab waħdu, jew terapija mħallta ta' AZA flimkien ma' infliximab. Infliximab ingħata f'doża ta' 5 mg/kg fil-ġimgħat 0, 2, 6, u mbagħad kull 8 ġimgħat. AZA ngħata f'doża ta' 2.5 mg/kg kuljum.

Il-punt aħħari primarju tal-istudju kien in-nuqqas totali ta' sinjali u sintomi kliniċi mingħajr kortikosteroidi f' ġimgħa 26, definit bħala dawk il-pazjenti b'nuqqas totali ta' sinjali u sintomi kliniċi (CDAI ta' < 150) li, għal mill-anqas 3 ġimgħat, ma kinux ħadu kortikosteroidi sistemici mill-ħalq (prednisone jew ekwivalenti) jew budesonide f'doża ta' > 6 mg/kuljum. Għar-riżultati ara t-Tabella 6. Il-proporzjonijiet ta' pazjenti b'fejqaq tal-membrana mukuża f' ġimgħa 26 kienu oġġla b'mod sinifikanti fil-gruppi tal-kombinazzjoni ta' infliximab flimkien ma' AZA (43.9%, $p < 0.001$) u ta' terapija b'infliximab waħdu (30.1%, $p=0.023$) meta mqabbla mal-grupp ta' terapija b'AZA waħdu (16.5%).

Tabella 6
Perċentwali ta' pazjenti li kisbu nuqqas totali tas-sinjali u s-sintomi kliniċi mingħajr kortikosteroidi f' ġimgħa 26, SONIC

	Kura b'AZA waħdu	Kura b'infliximab waħdu	Kura mħallta b'infliximab + AZA
Ġimgħa 26			
Il-pazjenti kollha ntgħażlu b'mod każwali	30.0% (51/170)	44.4% (75/169) ($p=0.006$)*	56.8% (96/169) ($p < 0.001$)*

* Il-valuri P jirrappreżentaw kull grupp ta' kura b'infliximab vs. terapija b'AZA waħdu.

Tendenzi jixxiebhu fil-kisba ta' nuqqas totali ta' sinjali u sintomi kliniċi mingħajr kortikosteroidi kienu osservati f' ġimgħa 50. Barra dan, titjib fil-kwalità tal-ħajja kif imkejjel b'IBDQ kien osservat b'infliximab.

Kura ta' induzzjoni għal marda ta' Crohn fistulizzanti attiva

L-effikaċja kien ukoll studjat fi studju li ntgħażlu b'mod każwali, double-blinded, ikkontrollat bi placebo f'94 pazjent bil-marda ta' Crohn fistulizzanti li kellhom fistuli li kienu ilhom mill-inqas 3 xhur. Wiehed u tletin minn dawn il-pazjenti kienu kkurati b'infliximab 5 mg/kg. Madwar 93% tal-pazjenti qabel kienu ngħataw antibjotiċi jew terapija immunosoppressiva.

L-użu fl-istess hin ta' dozi stabbli ta' terapiji konvenzjonali kien permess, u 83% mill-pazjenti baqgħu jirċievu mill-inqas waħda minn dawn it-terapiji. Il-pazjenti ngħataw tliet dozi jew ta' placebo jew ta' infliximab f' ġimgħat 0, 2 u 6. Il-pazjenti kienu segwiti sas-26 ġimgħa. Il-punt aħħari primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom rispons kliniku, definit bħala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi fin-numru ta' fistuli li jnixxu meta jkunu magħfusa bil-mod mill-inqas f'żewġ eżamijiet konsekuttivi (b'4 ġimgħat bejniethom), mingħajr żieda fl-użu tal-prodotti mediċinali jew kirurġija għal marda ta' Crohn.

Tmienja u sittin fil-mija (21/31) tal-pazjenti li ngħataw infliximab b'kors b'doża ta' 5 mg/kg kellhom reazzjoni klinika kontra 26% (8/31) tal-pazjenti li ngħataw placebo ($p=0.002$). Iż-żmien medjan sakemm beda r-rispons fil-grupp li ngħataw infliximab kien ta' ġimgħat 7. Id-dewmien medju tar-

rispons kien ta' 12-il ġimgħa. Barra dan, kien hemm għeluq tal-fistuli kollha f'55% tal-pazjenti li ngħataw infliximab meta mqabbel ma' 13% tal-pazjenti li ngħataw placebo (p=0.001).

Kura ta' manteniment fil-marda ta' Crohn fistulizzanti attiva

L-effikaċja ta' infużjonijiet ripetuti ta' infliximab f'pazjenti bil-marda ta' Crohn fistulizzanti kienet studjata fi studju kliniku ta' sena (ACCENT II). B'kollox 306 pazjent ngħataw 3 dozi ta' 5 mg/kg infliximab f' ġimgħat 0, 2 u 6. Fil-linja bażi, 87% tal-pazjenti kellhom fistuli perianali, 14% kellhom fistuli fl-addome, 9% kellhom fistuli rektovaginali. Il-puntegġ CDAI medjan kien 180. F' ġimgħa 14, 282 pazjent kienu evalwati għar-rispons kliniku u tqassmu b' mod li ntgħażlu b' mod każwali biex jingħataw placebo jew 5 mg/kg infliximab kull 8 ġimgħat sas-46 ġimgħa.

Persuni li rrispondew sa Ġimgħa 14 (195/282) kienu analizzati għall-punt aħhari primarju, li kien iż-żmien minn meta ntgħażlu b' mod każwali sakemm tilfu r-rispons (ara Tabella 7). It-tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi kien permess wara ġimgħa 6.

Tabella 7
Effetti fuq ir-rata ta' rispons, dejta minn ACCENT II (persuni li rrispondew sa ġimgħa 14)

	ACCENT II (Persuni li rrispondew sa ġimgħa 14)		
	Manteniment bi Placebo (n=99)	Manteniment b'Infliximab (5 mg/kg) (n=96)	Valur p
Medja taż-żmien sakemm intilef ir-rispons sa ġimgħa 54	14-il ġimgħa	> 40 ġimgħa	< 0.001
Ġimgħa 54			
Rispons Fistula (%) ^a	23.5	46.2	0.001
Rispons fistula komplet (%) ^b	19.4	36.3	0.009

^a Tnaqqis ta' ≥ 50% mill-linja bażi fin-numru ta' fistuli li kienu qed inixxu fuq perjodu ta' ≥ 4 ġimgħat.

^b Ma kien hemm l-ebda fistula li tnixxi.

Minn ġimgħa 22, pazjenti li fil-bidu kellhom rispons għall-kura u mbagħad tilfu r-rispons tagħhom kienu eliġibbli biex jinqalbu għall-kura mill-ġdid attiva kull 8 ġimgħat b' doża ta' infliximab 5 mg/kg oġġla mid-doża li għaliha ntgħażlu b' mod każwali originarjament. Fost il-pazjenti fil-grupp fuq infliximab 5 mg/kg li qalbu minhabba li tilfu r-rispons għal fistuli wara ġimgħa 22, 57% (12/21) kellhom rispons għall-kura mill-ġdid b' infliximab 10 mg/kg kull 8 ġimgħat.

Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti bejn placebo u infliximab fil-proporzjon ta' pazjenti li l-fistuli tagħhom baqgħu kollha magħluqa sal-ġimgħa 54, għal sintomi bħal proktalgja, qradi u infezzjonijiet fis-sistema awrinarja jew fin-numru ta' fistuli godda li jiżviluppaw waqt il-kura.

It-terapija ta' manteniment b' infliximab kull 8 ġimgħat naqqset b' mod sinifikanti n-numru ta' każijiet li kienu jeħtieġu li jmorru l-isptar jew jiġu operati minhabba l-marda meta mqabbla mal-placebo. Minbarra hekk, ġie osservat tnaqqis fl-użu tal-kortikosteroidi u titjib fil-kwalità tal-ħajja.

Kolite ulċerattiva fl-adulti

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' infliximab kienu evalwati f'żewġ studji kliniċi (ACT 1 u ACT 2) li fihom il-partecipanti ntgħażlu b' mod każwali, double-blind, ikkontrollati bi placebo f'pazjenti adulti b'kolite ulċerattiva attiva b' mod moderat sa sever (Puntegġ Mayo 6 sa 12; Sottopuntegġ tal-endoskopija ≥ 2) b'rispons inadegwat għat-terapija konvenzjonali [kortikosteroidi orali, aminosalicylates u/jew immunomodulatori (6-MP, AZA)]. Dozi stabbli ta' aminosalicylates orali, kortikosteroidi, u/jew aġenti immunomodulatori mogħtija fl-istess hin kienu permessi. Fiż-żewġ studji, li fihom il-pazjenti ntgħażlu b' mod każwali biex jirċievu placebo, jew 5 mg/kg infliximab, jew 10 mg/kg infliximab f' ġimgħa 0, 2, 6, 14 u 22, u fl-ACT 1 f' ġimgħat 30, 38 u 46. It-tnaqqis gradwali ta' kortikosteroidi kien permess wara ġimgħa 8.

Tabella 8
Effetti fuq ir-rispons kliniku, tnaqqis kliniku u fejqan tal-mukuża f'gimghat 8 u 30.
Dejta kollettiva minn ACT 1 u 2

	Placebo	Infliximab		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Flimkien
Individwi li ntgħażlu b' mod każwali	244	242	242	484
Perċentwali ta' individwi b'rispons kliniku u b'rispons kliniku sostnut				
Rispons kliniku f'gimgha 8 ^a	33.2%	66.9%	65.3%	66.1%
Rispons kliniku f'gimgha 30 ^a	27.9%	49.6%	55.4%	52.5%
Rispons sostnut (rispons kliniku f'gimgha 8 kif ukoll f'gimgha 30) ^a	19.3%	45.0%	49.6%	47.3%
Perċentwali ta' individwi li kellhom tnaqqis kliniku u tnaqqis sostnut				
Rispons kliniku f'gimgha 8 ^a	10.2%	36.4%	29.8%	33.1%
Rispons kliniku f'gimgha 30 ^a	13.1%	29.8%	36.4%	33.1%
Rispons sostnut (rispons kliniku f'gimgha 8 kif ukoll f'gimgha 30) ^a	5.3%	19.0%	24.4%	21.7%
Perċentwali ta' individwi b'fejqan tal-mukuża				
Fejqan tal-mukuża f'gimgha 8 ^a	32.4%	61.2%	60.3%	60.7%
Fejqan tal-mukuża f'gimgha 30 ^a	27.5%	48.3%	52.9%	50.6%

^a p < 0.001, għal kull grupp ta' infliximab vs. placebo.

L-effikaċja ta' infliximab f'gimgha 54 kienet evalwata mill-istudju ACT 1. Wara gimgha 54, 44.9% tal-pazjenti fil-grupp ta' kura b'infliximab kombinat kellhom rispons kliniku meta mqabbla ma' 19.8% fil-grupp ta' placebo (p < 0.001). Tnaqqis kliniku u fejqan tal-mukuża sehhew fi proporzjon akbar ta' pazjenti fil-grupp ta' kura li kienu fuq infliximab kombinat meta mqabbla mal-grupp ta' kura fuq il-placebo f'gimgha 54 (34.6% vs 16.5%, p < 0.001 u 46.1% vs 18.2%, p < 0.001, rispettivament). Il-proporzjonijiet tal-pazjenti b'rispons sostnut u tnaqqis sostnut f'gimgha 54 kien akbar fil-grupp ta' kura b'infliximab milli fil-grupp ta' kura bil-placebo (37.9% vs. 14.0%, p < 0.001, u 20.2% vs 6.6%, p < 0.001, rispettivament).

Proporzjon akbar ta' pazjenti fil-grupp ta' kura b'infliximab kombinat setgħu jwaqqfu l-kortikosteroidi fil-waqt li baqgħu bi tnaqqis kliniku meta mqabbla ma' grupp ta' kura bi placebo kemm f'gimgha 30 (22.3% vs 7.2%, p < 0.001, dejta ACT 1 u ACT 2 mgħaqqdin flimkien) u gimgha 54 (21.0% vs. 8.9%, p=0.022, dejta ACT 1).

L-analiżi tad-dejta miġbura flimkien mill-istudji ACT 1 u ACT 2 u l-estenzjonijiet tagħhom, analizzati mill-linja bażi tul l-gimgha 54, wriet tnaqqis fin-numru tal-pazjenti li ddaħhlu l-isptar minhabba każijiet relatati ma' kolite ulċerattiva u operazzjonijiet kirurġiċi bil-kura b'infliximab. In-numru ta' dawk li kellhom imorru l-isptar minhabba kolite ulċerattiva kien aktar baxx b' mod sinifikanti fil-gruppi ta' kura b'5 u 10 mg/kg infliximab milli fil-grupp tal-placebo (il-medja tan-numru ta' dawk li marru l-isptar għal kull 100 sena ta' individwu: 21 u 19 kontra 40 fil-grupp tal-placebo; p=0.019 u p=0.007, rispettivament). In-numru ta' operazzjonijiet kirurġiċi relatati mal-kolite ulċerattiva kien ukoll aktar baxx fil-gruppi ikkurati b'5 u 10 mg/kg infliximab milli fil-grupp tal-placebo (il-medja tan-numru ta' dawk li kellhom operazzjonijiet kirurġiċi għal kull 100 sena ta' individwu: 22 u 19 kontra 34; p=0.145 u p=0.022, rispettivament).

Il-proporzjon tal-individwi li għamlu kolektomija f' kwalunkwe hin tul gimgha 54 wara l-ewwel infużjoni tal-istudju kienu miġbura u mgħaqqdin mill-istudji ACT 1 u ACT 2 u l-estenzjonijiet tagħhom. Kien hemm anqas individwi li għamlu kolektomija fil grupp ta' 5 mg/kg infliximab (28/242

jew 11.6% [N.S.] u l-grupp ta' 10 mg/kg infliximab (18/242 jew 7.4% [p=0.011]) milli fil-grupp tal-plaċebo (36/244; 14.8%).

It-tnaqqis fl-inċidenza tal-kolektomija kienet eżaminata wkoll fi studju ieħor li fih il-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind (C0168Y06) f'pazjenti fl-isptar (n=45) b'kolite ulċerattiva moderata sa severa li ma kellhomx rispons għal kortekosterojdi fil-vini u li għalhekk kellhom riskju akbar li jkollhom kolektomija. Kien hemm numru anqas b'mod sinifikanti ta' kolektomiji fit-3 xhur tal-istudju f'pazjenti li rċevew doża waħda ta' 5 mg/kg infliximab meta mqabbla ma' pazjenti li rċevew plaċebo (29.2% kontra 66.7% rispettivament, p=0.017).

F'ACT 1 u ACT 2, infliximab tejjeb il-kwalità tal-ħajja, u dan ġie kkonfermat b'titjib statistikament sinifikanti kemm f'kejl speċifiku għall-marda, IBDQ, kif ukoll f'titjib fi sħarriġ qasir ġeneriku SF-36 b'36 mistoqsija.

Ankylosing spondylitis fl-adulti

L-effikaja u s-sigurtà ta' infliximab kienu evalwati f'żewġ studji multiċentriċi, double-blind, ikkontrollati bi plaċebo f'pazjenti b'ankylosing spondylitis attiva (Indiċi tal-Marda Ankylosing Spondylitis ta' Bath [BASDAI] punteġġ ≥ 4 u wġiġh fis-sinla ≥ 4 fuq skala minn 1-10).

Fl-ewwel studju (P01522), li kellu fażi ta 3 xhur double-blind, 70 pazjent irċevew jew 5 mg/kg infliximab jew plaċebo f'ġimġhat 0, 2, 6 (35 pazjent f'kull grupp). F'ġimġha 12, pazjenti fuq plaċebo inqalbu fuq infliximab 5 mg/kg kull 6 ġimġhat sa ġimġha 54. Wara l-ewwel sena tal-istudju, 53 pazjent komplew fuq estensjoni open-label sa ġimġha 102.

Fit-tieni studju kliniku (ASSERT), 279 pazjent intgħażlu b'mod każwali sabiex jirċievu jew plaċebo (Grupp 1, n=78) jew 5 mg/kg infliximab (Grupp 2, n=201) f'ġimġha 0,2 u 6 u kull 6 ġimġhat sa ġimġha 24. Minn hemm 'il quddiem, l-individwi kollha komplew fuq infliximab kull 6 ġimġhat sa ġimġha 96. Il-parteċipanti fi Grupp 1 irċevew 5 mg/kg infliximab. Fi Grupp 2, mis-36 ġimġha, pazjenti li kellhom BASDAI ≥ 3 wara żewġ viżti konsekuttivi, irċevew 7.5 mg/kg infliximab kull 6 ġimġhat minn hemm 'il quddiem sa ġimġha 96.

F'titjib ASSERT, titjib fis-sinjali u s-sintomi ġew osservati sa mit-2 ġimġha. Mal-24 ġimġha, in-numru ta' persuni li rrispondew għal ASAS 20 kienu 15/78 (19%) fil-grupp tal-plaċebo, u 123/201 (61) fil-grupp fuq 5 mg/kg infliximab (p < 0.001). Kien hemm 95 individwu minn grupp 2 li komplew fuq il-5 mg/kg kull 6 ġimġhat. F'ġimġha 102 kien hemm 80 individwu li kienu għadhom fuq il-kura b'infliximab u fost dawk, 71 (89%) irrispondew għal ASAS 20.

F'P01522, titjib fis-sinjali u s-sintomi ġie osservat ukoll sa mit-2 ġimġha. F'ġimġha 12, in-numru ta' dawk li kellhom rispons BASDAI 50 kienu 3.35 (9%) fil-grupp tal-plaċebo, u 20/35 (57%) fil-grupp tal-5 mg/kg (p < 0.01). Kien hemm 53 individwu li komplew fuq 5 mg/kg kull 6 ġimġhat. F'ġimġha 102 kien hemm 49 individwu li kienu għadhom fuq il-kura b'infliximab u fost dawk, 30 (61%) kellhom rispons BASDAI 50.

Fiz-żewġ studji, il-funzjoni fiżika u l-kwalità tal-ħajja hekk kif imkejla bil-BASFI u l-punteġġ tal-komponent fiżiku ta' SF-36 tjiebu wkoll b'mod sinifikanti.

Artrite psorijatika fl-adulti

L-effikaċja u s-sigurtà kienu evalwati f'żewġ studji multiċentriċi, double-blind, ikkontrollati bi plaċebo f'pazjenti b'artrite psorijatika attiva.

Fl-ewwel studju kliniku (IMPACT), l-effikaċja u s-sigurtà ta' infliximab kienu studjati f'104 pazjenti b'artrite psorijatika li taffettwa ħafna ġogi. Waqt is-16-il ġimġha tal-fażi double-blind, il-pazjenti rċevew 5 mg/kg infliximab jew plaċebo f'ġimġhat 0, 2, 6, 14 (52 pazjent f'kull grupp). F'ġimġha 16, il-pazjenti fuq plaċebo nqalbu għal infliximab u minn hemm 'il quddiem ingħataw 5 mg/kg infliximab kull 8 ġimġhat sa ġimġha 46. Wara l-ewwel sena tal-istudju, 78 pazjent komplew f'estensjoni open-label sa ġimġha 98.

Fit-tieni studju kliniku (IMPACT 2), l-effikaċja u s-sigurtà ta' infliximab kienu studjati f'200 pazjent b'artrite psorjatika attiva (≥ 5 ġogi minfuħin u ≥ 5 ġogi teneri). Sitta u erbghin fil-mija tal-pazjenti komplew fuq doži stabbli ta' methotrexate (≤ 25 mg/ġimgha). Waqt l-24-ġimgha tal-faži double-blind, pazjenti rċevew 5 mg/kg infliximab jew placebo f'ġimgha 0, 2, 6, 14 u 22 (100 pazjent f'kull grupp). F'ġimgha 16, 47 pazjent fuq placebo b' $< 10\%$ titjib mil-linja baži kemm fl-ghadd ta' dawk b'ġogi minfuħin kif ukoll b'dawk teneri inqalbu għall-induzzjoni fuq infliximab (early escape). F'ġimgha 24, il-pazjenti kollha kkurati bi placebo qalbu għall-induzzjoni fuq infliximab. Id-dożagġ kompli jingħata lill-pazjenti kollha sa ġimgha 46.

Ir-riżultati ewlenin tal-effikaċja għal IMPACT u IMPACT 2 qed jintwerew f'Tabella 9 hawn taħt.

Tabella 9
Effetti fuq l-ACR u PASI f'IMPACT u IMPACT 2

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (ġimgha 16)	Infliximab (ġimgha 16)	Infliximab (ġimgha 98)	Placebo (ġimgha 24)	Infliximab (ġimgha 24)	Infliximab (ġimgha 54)
Pazjenti li ntgħazlu b'mod każwali	52	52	N/A ^a	100	100	100
ACR rispons (% ta' pazjenti)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR 20 rispons*	5(10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
ACR 50 rispons*	0(0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41(41%)	33 (33%)
ACR 70 rispons*	0(0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
Rispons PASI (% ta' pazjenti) ^b						
N				87	83	82
Rispons PASI 75**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48.8%)

* Analizi-ITT fejn l-individwi b'dejta nieqsa kienu kkunsidrati ma' dawk li ma kellhomx rispons.

^a Dejta ta' Ġimgha 98 għal IMPACT jinkludi placebo kombinat crossover u pazjenti fuq infliximab li dahlu għall-estensjoni open-label.

^b Bażata fuq pazjenti li kellhom PASI > 2.5 fil-linja baži għal IMPACT, u pazjenti b' $> 3\%$ BSA kellhom ukoll ġilda bi psorjasi fil-linja baži f'IMPACT 2.

** Rispons PASI 75 għal IMPACT mhux inkluz minhabba N baxx; $p < 0.001$ għal infliximab vs placebo f'ġimgha 24 għal IMPACT 2.

F'IMPACT u IMPACT 2, rispons kliniċi kienu diġà bdew jidhru mat-2 ġimgha u baqgħu sa ġimgha 98 u ġimgha 54, rispettivament. L-effikaċja ntweriet bi jew mingħajr l-użu fl-istess ħin ta' methotrexate. Tnaqqis fil-parametri ta' attività periferali karatteristika ta' artrite psorjatika (bħan-numru ta' ġogi minfuħin, numru ta' ġogi bl-uġiġħ/teneri, daktilite u preżenza ta' entesopatija) ġew osservati f'pazjenti kkurati b'infliximab.

Bidliet radjografiċi kienu evalwati f'IMPACT 2. X-rays tal-idejn u s-saqajn ingabru fil-linja baži, f'ġimgha 24 u 54. Il-kura b'infliximab naqqset r-rata tal-avvanz tal-ħsara periferali fil-ġogi meta mqabbla mal-kura bi placebo fil-punt aħħari primarju ta' ġimgha 24 hekk kif imkejla mill-bidla mill-linja baži fil-puntegġ totali modifikat ta' vdH-S (medja \pm puntegg SD kien 0.82 ± 2.62 fil-grupp fuq placebo mqabbel ma' -0.70 ± 2.53 fil-grupp fuq infliximab; $p < 0.001$). Fil-grupp fuq infliximab, il-medja tal-bidla fil-puntegġ totali modifikat ta' vdH-S baqa' taħt 0 sat-timepoint ta' ġimgha 54.

Pazjenti li kienu kkurati b'infliximab urew titjib sinifikanti fil-funzjoni fiżika evalwata minn HAQ. Titjib sinifikanti fil-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa intwerew ukoll bil-kejl tal-puntegġi tas-sommarju tal-komponent fiżiku u mentali ta' SF-36 f'IMPACT 2.

Psorjasi fl-adulti

L-effikaċja ta' infliximab kienet evalwata f'żewġ studji multiċentriċi, li fihom il-partiċipanti ntgħazlu b'mod każwali, double-blind: SPIRIT u EXPRESS. Il-pazjenti fiż-żewġ studji kellhom psorjasi tal-plakka (Erja tas-Superfiċje tal-Ġisem [BSA] $\geq 10\%$ u puntegg tal-Indiċi tas-Severità u l-Erja tal-

Psorjasi [PASI] \geq 12). Il-punt primarju fiż-żewġ studji kien il-perċentwali tal-pazjenti li kisbu \geq 75% titjib fil-PASI mil-linja bażi f' ġimgha 10.

SPIRIT evalwa l-effikaċja tat-terapija ta' induzzjoni b' infliximab f' 249 pazjent bi psorjasi tal-plakka li qabel kienu rċevew PUVA jew terapija sistemika. Il-pazjenti rċevew 3 jew 5 mg/kg infliximab jew infużjonijiet ta' placebo f' ġimghat 0, 2 u 6. Pazjenti b'punteġġ PGA \geq 3 kienu eliġibbli li jirċievu infużjoni oħra bl-istess kura f' ġimgha 26.

Fi SPIRIT, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu PASI 75 f' ġimgha 10 kien 71.7% fil-grupp fuq 3 mg/kg infliximab, 87.9% fil-grupp fuq 5 mg/kg infliximab, u 5.9% fil-grupp fuq placebo ($p < 0.001$).

F' ġimgha 26, għoxrin ġimgha wara l-aħħar doża ta' induzzjoni, 30% tal-pazjenti fil-grupp fuq 5 mg/kg u 13.8% fil-grupp fuq 3 mg/kg urew rispons skont PASI 75. Bejn ġimgha 6 u 26, is-sintomi ta' psorjasi bil-mod reġġu ġew osservati b'hin medjan biex terġa tirkadi l-marda ta' > 20 ġimgha. Ma deherx effett rebound.

EXPRESS evalwa l-effikaċja tat-terapija ta' induzzjoni b' infliximab u terapija ta' manteniment f' 378 pazjent bi psorjasi tal-plakka. Il-pazjenti rċevew 5 mg/kg bħala infużjonijiet ta' infliximab jew placebo f' ġimgha 0, 2 u 6 segwiti b' terapija ta' manteniment kull 8 ġimghat sa ġimgha 22 għal grupp fuq placebo u sa ġimgha 46 fil-grupp fuq infliximab. F' ġimgha 24, il-grupp fuq placebo nqaleb fuq it-terapija ta' induzzjoni b' infliximab (5 mg/kg) segwit minn terapija ta' manteniment b' infliximab (5 mg/kg). Il-psorjasi fid-dwiefer kienet evalwata permezz tal-Indiċi tas-Severità tal-Psorjasi tad-Dwiefer (NAPSI). Terapija fil-passat b' PUVA, methotrexate, ciclosporin jew acitretin kienet inġhatat lil 71.4% tal-pazjenti, għalkemm ma kinux neċessarjament reżistenti għat-terapija. Ir-riżultati ewlenin qed jidhru f' Tabella 10. F' individwi kkurati b' infliximab, risponsi sinifikanti PASI 50 kienu evidenti mal-ewwel żjara (ġimgha 2) u rispons PASI 75 mat-tieni żjara (ġimgha 6). L-effikaċja kienet simili fis-sottogrupp ta' pazjenti li qabel kienu esposti għall-terapiji sistemici fil-passat meta mqabbla mal-popolazzjoni totali li hadet sehem fl-istudju.

Tabella 10
Sommarju tar-rispons PASI, rispons PGA u perċentwali tal-pazjenti li fiequlhom difrejhom kollha f' ġimghat 10, 24 u 50. EXPRESS

	Placebo → Infliximab 5 mg/kg (f' ġimgha 24)	Infliximab 5 mg/kg
Ġimgha 10		
N	77	301
Titjib ta' \geq 90%	1 (1.3%)	172 (57.1%) ^a
Titjib ta' \geq 75%	2 (2.6%)	212 (80.1%) ^a
Titjib ta' \geq 50%	6 (7.8%)	274 (91.0%)
PGA ta' pazjenti bid-dwiefer imfejqa (0) jew minimu (1)	3 (3.9%)	212 (82.9%) ^{ab}
PGA ta' pazjenti bid-dwiefer imfejqa (0), minimu (1), jew hafif (2)	14 (18.2%)	275 (94.2%) ^{ab}
Ġimgha 24		
N	77	276
Titjib ta' \geq 90%	1 (1.3%)	161 (58.3%) ^a
Titjib ta' \geq 75%	3 (3.9%)	227 (82.2%) ^a
Titjib ta' \geq 50%	5 (6.5%)	248 (89.9%)
PGA ta' pazjenti bid-dwiefer imfejqa (0) jew minimu (1)	2 (2.6%)	203 (73.6%) ^a
PGA ta' pazjenti bid-dwiefer imfejqa (0), minimu (1), jew hafif (2)	15 (19.5%)	246 (89.1%) ^a

	Plaċebo → Infliximab 5 mg/kg (f'gimgha 24)	Infliximab 5 mg/kg
Ġimgha 50		
N	68	281
Titjib ta' $\geq 90\%$	34 (50.0%)	127 (45.2%)
Titjib ta' $\geq 75\%$	52 (76.5%)	170 (60.5%)
Titjib ta' $\geq 50\%$	61 (89.7%)	193 (68.7%)
PGA ta' pazjenti bid-dwiefer imfejqa (0) jew minimu (1)	46 (67.6%)	149 (53.0%)
PGA ta' pazjenti bid-dwiefer imfejqa (0), minimu (1), jew hafif (2)	59 (86.8%)	189 (67.3%)
Dwiefer kollha fiequ^c		
Ġimgha 10	1/65(1.5%)	16/235 (6.8%)
Ġimgha 24	3/65 (4.6%)	58/223 (26.0%) ^a
Ġimgha 50	27/64 (42.2%)	92/226 (40.7%)

^a p < 0.001, għal kull grupp ta' kura b' infliximab vs il-kontroll.

^b n=292.

^c Analizi kienet ibbazata fuq individwi psorijatika tad-dwiefer fil-linja bażi (81.8% tal-individwi). Puntegġi medji fil-linja bażi kienu 4.6 u 4.3 fil-grupp fuq infliximab u fuq il-plaċebo.

Titjib sinifikanti mill-linja bażi ġew osservati fil-DLQI (p < 0.001) u l-puntegġi fiżiċi u mentali tal-komponenti tal-SF 36 (p < 0.001 għall-paragun ta' kull komponent).

Popolazzjoni pedjatrika

Marda ta' Crohn fit-tfal (6 sa 17-il sena)

Fl-istudju REACH, 112-il pazjent (6 sa 17-il sena, età medjana 13.0-il sena) b'marda ta' Crohn attiva minn moderata sa severa (CDAI pedjatriku medjan ta' 40) u rispons inadegwat għal terapiji konvenzjonali kellhom jirċievu 5 mg/kg infliximab fil-gimghat 0, 2, u 6. Kien meħtieġ li l-pazjenti kollha jkunu fuq doża stabbli ta' 6-MP, AZA jew MTX (35% kienu qed jingħataw ukoll kortikosteroidi fil-linja bażi). Pazjenti li kienu evalwati mill-investigatur bħala li kellhom rispons kliniku f'gimgha 10 intgħażlu b'mod każwali u rċevew 5 mg/kg infliximab f'gimghat q8 jew gimghat q12 bħala kors ta' kura ta' manteniment. Jekk ir-rispons intilef waqt il-kura ta' manteniment, kien permess li jinqalbu fuq doża oghla (10 mg/kg) u/jew li jkollhom intervall ta' għoti tad-doża iqsar (q8 gimghat). Tnejn u tletin (32) pazjenti tfal li setgħu jiġu evalwati qalbu minn doża għall-oħra (9 individwi f'gimgha q8 u 23 individwu fil-gruppi ta' manteniment f'gimgha q12). Erbgħa u għoxrin minn dawn il-pazjenti (75.0%) reġgħu kisbu rispons kliniku wara li qalbu.

Il-proporzjon ta' individwi li kellhom rispons kliniku f'gimgha 10 kien 88.4% (99/112). Il-proporzjon ta' individwi li fiequ b'mod kliniku f'gimgha 10 kien 58.9% (66/112).

F'gimgha 30, il-proporzjon ta' individwi li fiequ b'mod kliniku kienu oghla fil-gimgha q8 (59.6%, 31/52) milli fil-grupp ta' manteniment tal-kura f'gimgha q12 (35.3%, 18/51; p=0.013). F'gimgha 54, il-figuri kienu 55.8% (29/52) u 23.5% (12/51) fil-gruppi ta' manteniment tal-gimghat q8 u q12, rispettivament (p < 0.001).

Tagħrif dwar fistuli nkisbu mill-puntegġi PCDAI. Minn 22 individwu li kellhom fistuli fil-linja bażi, 63.6% (14/22), 59.1% (13/22) u 68.2% (15/22) kellhom rispons sħiħ tal-fistula f'gimgha 10, 30 u 54, rispettivament, fil-gruppi ta' manteniment kombinati tal-gimghat q8 u gimghat q12.

Minbarra hekk, titjib statistiku u kliniku b'mod sinifikanti fil-kwalità tal-hajja u t-tul, kif ukoll tnaqqis sinifikanti fl-użu ta' kortikosteroid, kienu osservati kontra l-linja bażi.

Kolite ulċerattiva fit-tfal (6 snin sa 17-il sena)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' infliximab kienu evalwati fi studju kliniku, b'aktar minn ċentru wieħed, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, open label u bi grupp parallel (C0168T72) f'60 pazjent pedjatriku b'età minn 6 sa 17-il sena (età medjana ta' 14.5 snin) b'kolite bl-ulċeri attiva b'mod moderat

sa sever (puntegġ Mayo ta' 6 sa 12; sottopuntegġ endoskopiku ta' ≥ 2) b'rispons mhux adegwat għal terapija konvenzjonali. Fil-linja bażi 53% tal-pazjenti kienu qed jirċievu terapija b'immunomodulatur (6-MP, AZA u/jew MTX) u 62% tal-pazjenti kienu qed jirċievu kortikosteroidi. Twaqqif tal-immunomodulaturi u tnaqqis bil-mod tal-kortikosteroidi kienu permessi wara ġimgħa 0.

Il-pazjenti kollha rċevew skeda ta' induzzjoni ta' 5 mg/kg infliximab f' ġimgħa 0, 2, u 6. Pazjenti li ma rrispondewx għal infliximab f' ġimgħa 8 (n=15) ma rċevewx aktar prodott mediċinali u rritornaw għall-vista ta' sigurtà. F' ġimgħa 8, 45 pazjent intgħazlu b' mod każwali u rċevew 5 mg/kg infliximab f' ġimgħa q8 jew f' ġimgħa q12 bħala skeda ta' kura ta' manteniment.

Il-proporzjon ta' pazjenti b'rispons kliniku f' ġimgħa 8 kien ta' 73.3% (44/60). Rispons kliniku f' ġimgħa 8 kien simili bejn dawm bi jew mingħajr l-użu ta' immunomodulatur fl-istess hin fil-linja bażi. Tnaqqis kliniku f' ġimgħa 8 kienet ta' 33.3% (17/51) kif imkejje bil-puntegġ tal-Indiċi tal-Attività ta' Kolite ulerattiva fit-Tfal (PUCAI).

F' ġimgħa 54, il-proporzjon ta' pazjenti fi tnaqqis kliniku kif imkejje bil-puntegġ PUCAI kien ta' 38% (8/21) fil-grupp ta' manteniment ta' q8 ġimgħat u ta' 18% (4/22) fil-grupp ta' kura ta' manteniment ta' q12-il ġimgħa. Għall-pazjenti li kienu qed jirċievu kortikosteroidi fil-linja bażi, il-proporzjon ta' pazjenti fi tnaqqis u li ma kinux qed jirċievu kortikosteroidi f' ġimgħa 54 kien ta' 38.5% (5/13) fil-grupp ta' kura ta' manteniment ta' q8 ġimgħat u 0% (0/13) fil-grupp ta' kura ta' manteniment ta' q12-il ġimgħa.

F'dan l-istudju, kien hemm aktar pazjenti fil-grupp ta' età ta' 12-17-il sena milli fil-grupp ta' età ta' 6 sa 11-il sena (45/60 vs. 15/60). Filwaqt li n-numri ta' pazjenti f' kull sottogrupp huwa żgħir wisq biex isiru konklużjonijiet definittivi dwar l-effett tal-età, kien hemm numru akbar ta' pazjenti fil-grupp ta' età iżgħar li żiedu d-doża jew waqqfu l-kura minħabba effikaċja mhux adegwata.

Indikazzjonijiet pedjatriċi oħra

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza li fih infliximab f' kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-artrite rewmatojde, artrite idjopatika taż-żgħar, artrite psorjatika, ankylosing spondylitis, psorjasi u l-marda ta' Crohn (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Infużjonijiet ġol-vina ta' darba ta' 1, 3, 5, 10 jew 20 mg/kg ta' infliximab irriżultaw f'żidiet proporzjonali għad-dożi tal-koncentrazzjoni massima fis-serum (C_{max}) u fl-erja taht il-kurva tal-koncentrazzjoni mal-hin (AUC). Il-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss (V_d medjan ta' 3.0 sa 4.1 litri) ma kienx jiddependi fuq id-doża mogħtija u wera li infliximab huwa distribwit fil-biċċa l-kbira teiġu fil-kompartiment vaskulari. Il-farmakokinetika ma dehrinx li kienet tiddependi fuq il-hin. Il-passaġġi tat-tneħħija ta' infliximab għadhom ma ġewx individwati. Ma kienx osservat infliximab mhux mibdul fl-awrina. Ma dehrux differenzi kbar relatati mal-età jew mal-piż fit-tneħħija jew fil-volum ta' distribuzzjoni f'pazjenti b'sintomi ta' artrite rewmatojde. Il-farmakokinetika ta' infliximab f'pazjenti anzjani ma ġietx studjata. Ma sarux studji f'pazjenti b'mard tal-fwied jew tal-kliewi.

F'dozi waħidhom ta' 3, 5, jew 10 mg/kg, il-valuri C_{max} medjani kienu 77, 118 u 277 mikrogrammi/mL rispettivament. Il-half-life terminali medjan ta' infliximab b'dawn id-dożi jvarja bejn 8 u 9.5 ijiem. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, infliximab seta' jitkejje fis-serum għal mill-anqas 8 ġimgħat wara d-doża waħda rakkomandata għal marda ta' Crohn ta' 5 mg/kg u d-doża ta' manteniment ta' 3 mg/kg kull 8 ġimgħat għal sintomi ta' artrite rewmatojde.

L-ġhoti ripetut ta' infliximab (5 mg/kg f' ġimgħat 0, 2 u 6 għall-marda ta' Crohn fistulizzanti, 3 jew 10 mg/kg kull 4 jew 8 ġimgħat għal artrite rewmatojde) irriżultat f'akkumulazzjoni żgħira ta' infliximab fis-serum wara t-tieni doża. L-ebda akkumulazzjoni oħra li kienet klinikament rilevanti ma ġiet osservata. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti bil-marda ta' Crohn fistulizzanti, infliximab instab fis-serum għal 12-il ġimgħa (b'medda ta' 4-28 ġimgħa) wara li ngħata l-kors.

Popolazzjoni pedjatrika

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni bbażata fuq dejta miksuba minn pazjenti b'kolite ulċerattiva (N=60), marda ta' Crohn (N=112), artrite rewmatojde ġuvenili (N=117) u l-marda ta' Kawasaki (N=16) b' medda totali ta' età minn xahrejn sa 17-il sena, indikat espożizzjoni għal infliximab li kienet tiddependi fuq il-piż tal-ġisem b'mod mhux lineari. Wara għoti ta' 5 mg/kg ta' infliximab kull 8 ġimghat, il-medjan imbassar tal-esponiment fi stat fiss ta' infliximab (żona taħt il-kurva konċentrazzjoni-ħin fi stat fiss, AUC_{SS}) f'pazjenti pedjatriċi li kellhom minn 6 snin sa 17-il sena kien madwar 20% iktar baxx mill-medjan imbassar tal-espożizzjoni tal-medicina fi stat fiss f'persuni adulti. Il-medjan tal-AUC_{SS} f'pazjenti pedjatriċi li kellhom minn sentejn sa inqas minn 6 snin kien imbassar li jkun ta' madwar 40% iktar baxx minn dak f'persuni adulti, għalkemm in-numru ta' pazjenti li jissostanzjaw din l-istima hu limitat.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Infliximab ma jagħmilx *cross reaction* ma' TNF_α minn speċi oħra barra mill-bniedem u x-ximpanzi. Għalhekk, dejta preklinika konvenzjonali dwar s-sigurtà ta' infliximab hija limitata. Fi studju dwar tossiċità fl-iżvilupp li sar fi ġrieden billi ntuża antikorp analogu li jinibixxi l-attività funzjonali ta' TNF_α tal-ġrieden b'mod selettiv, ma kien hemm l-ebda indikazzjoni ta' tossiċità, embrijutossiċità jew teratoġeniċità fl-omm. Fi studju dwar il-fertilità u l-funzjoni riproduttiva ġenerali, in-numru ta' ġrieden tqal naqas wara l-għoti tal-istess antikorp analogu. Mhux magħruf jekk din is-sejba kienetx minħabba effetti fuq il-ġrieden irġiel u/jew in-nisa. Fi studju li dam 6 xhur dwar tossiċità b'dozi ripetuti li sar fil-ġrieden, fejn intuża l-istess antikorp analogu kontra TNF_α tal-ġrieden, depożiti kristallini kienu osservati fuq il-kapsula tal-lenti ta' whud mil-ġrieden irġiel ikkurati. Ma saru l-ebda studji speċifiċi fl-għajnejn tal-pazjenti biex tiġi mistħarrġa r-rilevanza ta' din is-sejba għal-bnedmin. Ma sarux studji fit-tul biex issir evalwazzjoni dwar il-potenzjal karċinoġeniku ta' infliximab. Studji fi ġrieden b'nuqqas ta' TNF_α ma wrew l-ebda żieda ta' tumuri meta ġew stimolati b'sustanzi li huma magħrufin li jikkawżaw tumuri u/jew promoturi.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sucrose

Polysorbate 80

Monobasic sodium phosphate monohydrate (għall-aġġustament tal-PH)

Dibasic sodium phosphate heptahydrate (għall-aġġustament tal-PH)

6.2 Inkompatibiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott medicinali m'għandux jithallat ma' prodotti medicinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott medicinali

Qabel ir-rikostituzzjoni

4 snin f'temperatura ta' 2 °C – 8 °C.

Flixabi jista' jinħażen f'temperaturi sa massimu ta' 25 °C għal perjodu wieħed ta' sa 6 xhur, iżda li ma jaqbiżx id-data ta' skadenza originali. Id-data ta' skadenza l-ġdida trid tinkiteb fuq il-kartuna. Malli jitneħħa mill-ħażna ġol-frigġ, Flixabi ma jirdx jerga' jinħażen ġol-frigġ.

Wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni ddilwita ntweriet sa 34 jum f'temperatura bejn 2 °C u 8 °C u għal 24 siegħa addizzjonali f'temperatura ta' 25 °C wara li titneħħa mill-frigġ. Mil-lat mikrobijologiku, is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tinghata immedjatament, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' min qed jużah u normalment ma jkunux iktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, ħlief jekk ir-rikostituzzjoni/d-dilwizzjoni ma jkunux saru f'kundizzjonijiet asettingati kkontrollati u validati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna f'temperatura sa 25 °C wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Hġieġ tat-tip 1 b'tappijiet tal-lasktu u piegi ta' aluminium protetti b'għotjien tal-plastik.

Flixabi jiġi f'pakketti jinkludu 1, 2, 3, 4 jew 5 kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

1. Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' Flixabi. Kull kunjett ta' Flixabi fih 100 mg ta' infliximab. Ikkalkula l-volum kollu tas-soluzzjoni Flixabi rikostitwit illi huwa meħtieġ.
2. Taħt kundizzjonijiet asettingati, irrikostiwixxi kull kunjett ta' Flixabi b'10 mL ilma għall-injezzjonijiet, billi tuża siringa mgħammra b'labra 21-gauge (0.8 mm) jew iżgħar. Neħhi t-tapp li jinqala' b'daqqa ta' saba' mill-kunjett u imsaħ il-wieċ b'tajjara b'70% alkoħol. Daħħal il-labra tas-siringa fil-kunjett min-nofs tat-tapp tal-lasktu u mmira l-ilma għall-injezzjonijiet lejn il-ġenb tal-ħġieġ tal-kunjett. Hallat is-soluzzjoni bil-mod billi ddawwar il-kunjett biex jinħall it-trab lajofilizzat. Evita li tħawwad fit-tul jew bis-saħħa. IĊĊAQILQUX BIS-SAĦĦA. Ġieli tifforma ragħwa fis-soluzzjoni meta tiġi rikostitwita. Halli s-soluzzjoni rikostitwita toqgħod għal 5 minuti. Iċċekkja li s-soluzzjoni tkun bejn bla kulur għal isfar ċar u opalixxenti. Is-soluzzjoni tista' tifforma ftit frak translucidu, peress li infliximab huwa proteina. Tużahx jekk ikun hemm xi frak mhux ċar, telf tal-kulur jew xi frak ieħor preżenti.
3. Iddilwixxi l-volum totali tad-doża tas-soluzzjoni rikostitwita Flixabi għal 250 mL b'soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%). Tiddilwix is-soluzzjoni rikostitwita ta' Flixabi bi kwalunkwe dilwent ieħor. Id-dilwizzjoni tista' ssir billi jinġibed volum tas-soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) mil-flixkun tal-ħġieġ jew borża tal-infużjoni ta' 250 mL li jkun daqs il-volum ta' Flixabi rikostitwit. Żid bil-mod il-volum totali tas-soluzzjoni ta' Flixabi rikostitwita mal-flixkun jew borża tal-infużjoni ta' 250 mL. Hallat bil-mod. Għal volumi akbar minn 250 mL, uża borża tal-infużjoni akbar (eż. 500 mL, 1 000 mL) jew uża boroż tal-infużjoni ta' 250 mL multipli biex tkun ċert li l-konċentrazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni ma tkunx aktar minn 4 mg/mL. Jekk wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tinħażen fil-frigġ, is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tithalla tekwilibra f'temperatura tal-kamra sa 25 °C għal 3 sigħat qabel Pass 4 (infużjoni). Ħażna għal aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C tapplika biss għal Flixabi ppreparat fil-borża tal-infużjoni.

4. Aġħti s-soluzzjoni tal-infużjoni fuq perjodu ta' mhux inqas mill-ħin ta' infużjoni rakkomandat (ara sezzjoni 4.2). Uża biss sett tal-infużjoni li jkollu filtru fil-pajp, sterili, li ma jikkawżax id-deni, u li jehel miegħu livell baxx ta' proteini (daqs tal-pori 1.2 mikrometru jew inqas). Peress li m'hemm l-ebda preservattiv, huwa rakkomandat li s-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tibda tingħata kemm jista' jkun malajr u fi żmien tliet sigħat minn meta tkun rikostitwita u dilwita. Jekk ma tintużax immedjatement, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu jkunu r-responsabbiltà ta' min qed jużaha u normalment ma jkunux iktar minn 24 siegħa f' temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, hlief jekk ir-rikostituzzjoni/id-dilwizzjoni jkunu saru f' kundizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u validati (ara sezzjoni 6.3 fuq). Tahżinx xi parti mhux użata mis-soluzzjoni għall-infużjoni biex tużaha darb'ohra.
5. Ma sarux studji fiżiċi bijokimiċi dwar il-kompatibilità biex ikun evalwat l-użu ta' Flixabi ma' aġenti ohra meta jingħataw flimkien. L-infużjoni ta' Flixabi m'għandiex issir flimkien ma' aġenti ohra fl-istess linja intravenuża
6. Ifli Flixabi għal frak jew telf tal-kulur qabel ma jingħataw. Tużax jekk jidher xi frak mhux ċar, telf tal-kulur jew frak ieħor.
7. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Samsung Bioepis NL B.V.
 Olof Palmestraat 10
 2616 LR Delft
 L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta' Mejju 2016
 Data tal-aħħar tiġdid: 11 ta' Frar 2021

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA BIJOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza bijoloġika attiva

FUJIFILM Diosynth Biotechnologies Denmark ApS
Biotek Allé 1,
Hillerød, 3400,
ID-DANIMARKA

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

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13,
1171 LP, Badhoevedorp
L-Olanda

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċerna.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Il-programm edukattiv jikkonsisti f'kartuna biex tfakkar lill-pazjent li għandha tinzamm mill-pazjent. L-iskop ta' din il-kartuna huwa kemm biex tfakkar biex jitniżżlu d-dati u r-riżultati ta' testijiet speċifiċi kif ukoll biex għal pazjent jithaffef il-qsim ta' informazzjoni speċjali ma' professjonist(i) fil-qasam tal-kura tas-saħħa (HCPs, healthcare professional(s)) li jkunu qed jitrattaw lill-pazjent dwar it-trattament li jkun għaddej bil-prodott.

Il-kartuna biex tfakkar lill-pazjent għandu jkun fiha l-messaġġi importanti li ġejjin:

- Nota biex tfakkar lill-pazjenti biex juru l-kartuna biex tfakkar lill-pazjent lill-HCPs kollha li jkunu qed jitratawhom, inklużi f'kondizzjonijiet ta' emerġenza, u messaġġ għall-HCPs li l-pazjent qed juża Flixabi
- Stqarrija li għandhom jitniżżlu l-isem tal-prodott mogħti mill-kumpanija u n-numru tal-lott
- Proviżjoni biex jiġu mniżżla t-tip, id-data u r-riżultat tal-iscreenings tat-TB
- Li t-trattament b'Flixabi jista' jżid ir-riskji ta' infezzjonijiet serji/sepsi, infezzjonijiet opprotunistiċi, tuberkułozi, riattivazzjoni tal-epatite B, u ifiġġ BCG fi trabi b'esponiment għal infliximab *in utero* jew mit-treddiġh, u meta għandek tfittex għajnuna mingħand HCP
- Id-dettalji biex tikkuntattja lill-persuna li ordnat il-mediċina

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Flixabi 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
influximab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 100 mg ta' influximab
Wara r-rikostituzzjoni, mL wieħed fih 10 mg ta' influximab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: sucrose, polysorbate 80, monobasic sodium phosphate monohydrate u dibasic sodium phosphate heptahydrate

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

- 1 kunjett
- 2 kunjetti
- 3 kunjetti
- 4 kunjetti
- 5 kunjetti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini.
Irrikostitwixxi u ddilwixxi qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP:
EXP, jekk ma jinżammx fil-frigġ:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ.

Jista' jinħażen fit-temperatura tal-kamra (sa 25 °C) għal perjodu wieħed sa 6 xhur, iżda li ma jaqbiżx id-data ta' skadenza oriġinali.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

EU/1/16/1106/001 1 kunjett
EU/1/16/1106/002 2 kunjetti
EU/1/16/1106/003 3 kunjetti
EU/1/16/1106/004 4 kunjetti
EU/1/16/1106/005 5 kunjetti

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGħATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Flixabi 100 mg trab għal koncentrat
influximab
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

100 mg

6. OHRAJN

Flixabi 100 mg

infliximab

Kartuna biex Tfakkar lill Pazjent

Isem il-pazjent:

Isem it-tabib:

Numru tat-telefon tat-tabib:

Din il-kartuna biex tfakkar lill-pazjent fiha tagħrif importanti dwar sigurtà li inti għandek tkun taf qabel ma tingħata u waqt il-kura b'Flixabi.

Uri din il-kartuna lil kwalunkwe tabib involut fil-kura tiegħek.

Jekk jogħġbok aqra sew il-‘Fuljett ta’ Tagħrif’ ta’ Flixabi qabel ma tibda tuża din il-medicina.

Data ta’ meta bdiet it-terapija b’Flixabi:

Għoti ta’ medicini kurrenti:

Huwa importanti li inti u t-tabib tiegħek tirreġistraw l-isem kummerċjali u n-numru tal-lott tal-medicina tiegħek.

Saqsi lit-tabib tiegħek sabiex inizzel it-tip u d-data tal-aħħar *screening(s)* għat-tuberkulozi (TB) hawn taht:

Test:

Data:

Riżultat:

Jekk jogħġbok kun ċert li jkollok ukoll miegħek lista tal-medicini l-oħrajn kollha li qed tuża waqt kull żjara għand professjonista tal-kura tas-saħħa.

Lista ta’ allergiji:

Lista ta’ medicini oħra:

Infezzjonijiet

Qabel il-kura b’Flixabi

- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek infezzjoni anki jekk hi wahda żgħira hafna
- Huwa importanti hafna li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qattx kellek it-TB, jew jekk kellek kuntatt mill-qrib ma’ xi hadd li kellu t-TB.
- It-tabib tiegħek ser jeżaminak biex jara għandekx TB. Saqsi lit-tabib tiegħek biex inizzel it-tip u d-data tal-aħħar *screening(s)* li kellek għat-TB fuq il-kartuna.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek epatite B jew jekk taf jew tissuspetta li inti qed iġġorr il-virus tal-epatite B.

Waqt il-kura b’Flixabi

- Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk għandek sinjali ta’ infezzjoni. Sinjali jinkludu deni, thossok għajjien, sogħla (persistenti), qtugh ta’ nifs, telf tal-piż, issir għarqan bil-lejl, dijarea, griehi, problemi fis-snien, ħruq meta tgħaddi l-awrina, jew sinjali “bħal tal-influenza”.

Tqala, Treddigh u Tilqim

- Fil-każ li rċevejt Flixabi waqt li kont tqila jew jekk qed tredda’, huwa importanti li tgħarraf lit-tabib tat-tarbija tiegħek dwar dan qabel it-tarbija tiegħek tirċievi xi tilqima. It-tarbija tiegħek m’għandhiex tirċievi ‘tilqim ħaj’, bħal BCG (użat biex jipprevjeni t-tuberkulosi) fi żmien 12-il xahar wara t-twelid jew waqt li inti qed tredda’, ħlief jekk it-tabib tat-tarbija tiegħek jirrakkomandalek mod ieħor.

Żomm din il-kartuna miegħek għal 4 xhur wara l-aħħar doża tiegħek ta’ Flixabi, jew f’każ ta’ tqala għal 12-il xahar wara t-twelid tat-tarbija tiegħek. Effetti sekondarji jistgħu jsehħu żmien twil wara li tkun ħadt l-aħħar doża tiegħek.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Flixabi 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni influximab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- It-tabib tiegħek se jagħtik ukoll kartuna biex tfakkar lill-pazjent li fiha tagħrif dwar sigurtà importanti li tehtieg tkun taf qabel ma tingħata Flixabi u waqt l-kura b'Flixabi,
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Flixabi u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Flixabi
3. Kif se jingħata Flixabi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Flixabi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Flixabi u għalxiex jintuża

Flixabi fih is-sustanza attiva influximab. Influximab huwa antikorp monoklonali - tip ta' proteina li tehel ma' mira specifika fil-ġisem imsejha TNF (fattur tan-nekrosi tat-tumur - *tumour necrosis factor*) alfa.

Flixabi jagħmel parti minn grupp ta' medicini magħrufa bħala 'imblokkaturi TNF'. Jintuża fl-adulti għal mard infjammatorju li ġejjin:

- Artrite rewmatojde,
- Artrite psorijatika
- *Ankylosing spondylitis* (marda ta' Bechterew)
- Psorjasi.

Flixabi jintuża wkoll fl-adulti u tfal minn 6 snin 'l fuq għal:

- Marda ta' Crohn
- Kolite ulċerattiva.

Flixabi jaħdem billi jehel b'mod selettiv ma' TNF alpha u jimblokka l-azzjoni tiegħu. TNF alpha huwa nvolut fil-proċessi infjammatorji tal-ġisem għalhekk u meta jkun inblukkat tista' tonqos l-infjammazzjoni f'ġismek.

Artrite rewmatojde

L-artrite rewmatojde hija marda infjammatorja tal-ġogi. Jekk inti għandek l-artrite rewmatojde attiva, l-ewwel se tingħata medicini oħra. Jekk dawn il-medicini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, ser tingħata Flixabi flimkien ma' medicina oħra magħrufa bħala methotrexate biex:

- Jonqsu s-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek,
- Titrażżan il-ħsara fil-ġogi tiegħek,
- Titjeb il-funzjoni fiżika tiegħek.

Artrite psorijatika

L-artrite psorijatika hija marda infjammatorja tal-ġogi, li normalment magħha jkun hemm ukoll prorajizi. Jekk għandek artrite bi psorjasi attiva l-ewwel se tingħata mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, se tingħata Flixabi biex:

- tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek,
- il-ħsara fil-ġogi tiegħek iddum aktar biex tavvanza,
- titjeb il-funzjoni fiżika tiegħek.

Ankylosing spondylitis (Marda ta' Bechterew)

Ankylosing spondylitis hija marda infjammatorja tax-xewka tad-dahar. Jekk inti għandek *ankylosing spondylitis*, l-ewwel se tingħata mediċini oħra. dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti se tingħata Flixabi biex:

- jonqsu s-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek
- titjeb il-funzjoni fiżika tiegħek.

Psorjasi

Psorjasi hija marda infjammatorja tal-ġilda. Jekk għandek plakka ta' psorjasi minn moderata sa severa, l-ewwel se tingħata mediċini jew kuri oħra, bħal fototerapija. Jekk dawn il-mediċini jew trattamenti ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, se tingħata Flixabi biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek.

Kolite ulċerattiva

Kolite ulċerattiva hija marda infjammatorja tal-musrana. Jekk għandek kolite ulċerattiva, l-ewwel se tingħata mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, se tingħata Flixabi biex tittrata l-marda tiegħek.

Il-marda ta' Crohn

Il-marda ta' Crohn hija marda infjammatorja tal-imsaren. Jekk inti għandek il-marda ta' Crohn l-ewwel se tingħata mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, ser tingħata Flixabi biex:

- Tikkura marda ta' Crohn attiva,
- Tnaqqas in-numru ta' fethiet (fistuli) mhux normali bejn l-imsaren tiegħek u l-ġilda tiegħek li ma kinux ikkontrollati b' mediċini oħra jew b'kirurgija.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Flixabi

M'għandekx tingħata Flixabi jekk:

- Int allergiku għal infliximab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- Int allergiku għall-proteini li jiġu mill-ġrieden.
- Int għandek it-tuberkulożi (TB) jew xi infezzjoni serja oħra bħall pnewmonja jew sepsi.
- Int għandek insuffiċjenza tal-qalb li tkun moderata jew severa.

Tużax Flixabi jekk kwalunkwe minn dawn ta' hawn fuq jgħodd għalik. Jekk mintix ċert, tkellem dwarha mat-tabib tiegħek qabel tingħata Flixabi.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel jew waqt it-treatment b'Flixabi jekk:

Kellek kura bi kwalunkwe mediċina li tinkludi infliximab qabel

- Ghid lit-tabib tiegħek jekk kellek kura b' mediċini li jinkludu infliximab fil-passat u issa ser terġa tibda il-kura b'Flixabi mill-ġdid
- Jekk kont waqqaft il-kura tiegħek b' infliximab għal aktar minn 16-il ġimgħa, hemm riskju akbar ta' reazzjonijiet allergiċi meta terġa tibda l-kura.

Infezzjonijiet

- Ghid lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata Flixabi jekk għandek infezzjoni anki jekk hi waħda żgħira hafna.
- Ghid lit-tabib tiegħek qabel ma tingħata Flixabi jekk qatt kont tgħix jew ivvjagġajt f' post fejn infezzjonijiet imsejjaħa histoplazmozi, kokkidjomajkozi, jew blastomajkozi jkun komuni. Dawn l-infezzjonijiet huma ikkawżati minn ċerti tipi ta' fungi li jaffettwaw il-pulmun u partijiet oħra ta' gismek.
- Jistgħu jaqbdok infezzjonijiet aktar malajr meta tkun qed tingħata kura b'Flixabi. Jekk għandek 65 sena jew akbar, għandek riskju akbar.
- Dawn l-infezzjonijiet jistgħu jkun serji u jinkludu tuberkułozi, infezzjonijiet ikkawżati minn viruses, fungi, batterji, jew organiżmi oħra fl-ambjent u sepsi li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja.
- Ghid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok sinjali ta' infezzjoni waqt il-kura b'Flixabi. Sinjali jinkludu deni, sogħla, sinjali bħal tal-influenza, thossok ma tiflaħx, hmura jew hruq fil-gilda, ġrieħi jew problemi fi snienek. It-tabib tiegħek jista' jirrikkmandalek li twaqqaf Flixabi temporanjament.

Tuberkułozi (TB)

- Huwa importanti hafna li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qatt kellek it-TB jew kont f'kuntatt mill-qrib ma xi hadd li qatt kellu jew għandu TB.
- It-tabib tiegħek ser jittestjak biex jara jekk għandekx TB. Każijiet ta' TB kienu rrapportati f'pazjenti li ngħataw kura b'Flixabi, anke f'pazjenti li diġà kienu kkurati b'mediċini għat-TB. It-tabib tiegħek ser inizzel dawn it-testijiet fuq il-kartuna biex tfakkar il-pazjent tiegħek.
- Jekk it-tabib tiegħek ihoss li għandek riskju li jkollok TB, tista' tingħata kura b'mediċini kontra t-TB qabel tingħata Flixabi.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament, jekk jiġuk sintomi ta' TB waqt il-kura b'Flixabi. Sinjali jinkludu sogħla persistenti, telf tal-piż, thossok għajjen, deni, issir għarqan/a bil-lejl.

Virus tal-Epatite B

- Ghid lit-tabib tiegħek qabel tingħata Flixabi jekk inti ggorr il-virus tal-epatite B jew jew qatt kellek dan.
- Avża lit-tabib tiegħek jekk taħseb li jista' jkun li għandek riskju li tinfetta ruhek bl-epatite B.
- It-tabib tiegħek għandu jeżaminak għall- virus tal-epatite B.
- Kura b'imblokkaturi ta' TNF bħal Flixabi tista' tikkawża attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-epatite B f'pazjenti li jggorru dan il-virus li tista' tkun ta' theddida għall-ħajja f'xi każijiet.

Problemi tal-qalb

- Ghid lit-tabib tiegħek jekk għandek kwalunkwe problema fil-qalb, bħal insuffiċjenza hafifa tal-qalb.
- It-tabib tiegħek ikun irid josserva mill-qrib il-qalb tiegħek.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tiżviluppa sintomi ġodda jew is-sintomi ta' insuffiċjenza tal-qalb imorrulek għall-aġar waqt il-kura b'Flixabi. Sinjali jinkludu qtugħ ta' nifs jew nefha f'saqajk.

Kanċer u limfoma

- Ghid lit-tabib tiegħek qabel tingħata Flixabi jekk għandek jew qatt kellek limfoma (tip ta' kanċer tad-demmm) jew xi kanċer ieħor.
- Pazjenti b'artrite reumatoidje severa, li kellhom il-marda għal żmien twil, jista' jkollhom riskju akbar li jiżviluppaw limfoma.
- Tfal u adulti li qed jieħdu Flixabi jista' ikollhom riskju akbar li jaqbadhom limfoma jew xi tip ta' kanċer ieħor.
- Xi pazjenti li rċevew imblokkaturi ta' TNF, inkluż Flixabi żviluppaw tip ta' kanċer rari li jissegħaħ limfoma taċ-ċellula-T epatosplenika. Minn dawn il-pazjenti, l-biċċa l-kbira kienu subien adolexxenti jew irġiel żgħażaġh u l-biċċa l-kbira tagħhom kellhom il-marda ta' Crohn jew kolite ulċerattiva. Dan it-tip ta' kanċer is-soltu wassal għall-mewt. Kważi l-pazjenti kollha kienu wkoll irċevew mediċini li fihom azathioprine jew 6-mercaptopurine flimkien mal-imblokkaturi ta' TNF.

- Xi pazjenti kkurati b'infliximab żviluppaw ċertu tipi ta' kanċer tal-ġilda. Jekk ikun hemm xi tibdil fil-ġilda tiegħek jew tikber xi massa fuq il-ġilda waqt jew wara l-kura, għid lit-tabib tiegħek.
- Xi nisa li kienu qed jiġu ttrattati għall-artrite reumatika b'infliximab żviluppaw kanċer tal-ghonq tal-utru. Għal nisa li qed jieħdu infliximab inklużi dawk b'età ta' aktar minn 60 sena, it-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda ttestjar b'mod regolari għall-kanċer tal-ghonq tal-utru.

Mard tal-pulmun jew ħafna tipjip

- Għid lit-tabib tiegħek qabel tingħata Flixabi jekk għandek marda tal-pulmun imsejja Marda Kronika Ostruttiva tal-Pulmun (COPD) jew jekk tpejjep ħafna, qabel tingħata Flixabi.
- Pazjenti b'COPD jew li jpejjpu ħafna jista' jkollhom riskju akbar għal kanċer bil-kura b'Flixabi.

Mard tas-sistema nervuża

- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew qatt kellek xi problema li taffettwa s-sistema nervuża tiegħek qabel tingħata Flixabi. Dan jinkludi sklerożi multipla, sindrome Guillain-Barre, jekk ituk aċċessjonijiet jew ġejt dijanjostikat li tbatu b'nevrite ottika'.

Għid lit-tabib tiegħek immedjament jekk ikollok sintomi ta' mard tan-nervituri waqt il-kura b'Flixabi. Sinjali jinkludu tibdil fil-vista, dgħjufija f' dirgħajk jew riġlejk, tnefnim jew tingiz fi kwalunkwe parti ta' ġismek.

Fethiet anormali fil-ġilda

- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi fethiet fil-ġilda (fistuli) qabel tingħata Flixabi.

Tilqim

- Tkellem mat-tabib tiegħek jekk dan l-aħħar kellek jew wasalt biex tingħata tilqima.
- Għandek tirċievi t-tilqim rakkomandat qabel ma tibda t-trattament b'Flixabi. Tista' tirċievi xi tilqim waqt it-trattament b'Flixabi iżda m'għandekx 'għandekx tirċievi tilqim ħaj (tilqim li fih sustanza infettiva ħajja iżda mdgħajfa) waqt waqt li tkun qed tuża Flixabi għax dan jista' jikkawża infezzjonijiet.
- Jekk irċevejt Flixabi waqt li kont tqila, it-tarbija tiegħek ukoll tista' tkun f'riskju akbar li tieħu infezzjoni minħabba li tirċievi tilqim ħaj matul l-ewwel sena tal-ħajja. Huwa importanti li tgħid lit-tobba tat-tarbija tiegħek u professjonisti oħra fil-qasam mediku dwar l-użu tiegħek ta' Flixabi biex huma jkunu jistgħu jiddeċiedu meta t-tarbija tiegħek għandha tingħata xi tilqima, inklużi tilqim ħaj bħat-tilqima tal-BCG (użat biex jipprevjeni t-tuberkulosi).
- Jekk qed tredde, huwa importanti li tgħid lit-tobba tat-tarbija tiegħek u professjonisti oħra tal-kura tas-saħħa dwar l-użu tiegħek ta' Flixabi qabel ma t-tarbija tiegħek tingħata xi vaċċin. Għal aktar informazzjoni ara s-sezzjoni dwar it-Tqala u t-treddigh.

Sustanzi terapewtiċi infettivi

- Kellem lit-tabib tiegħek jekk dan l-aħħar inti rċevejt jew għandek appuntament biex tirċievi kura b'sustanza terapewtika infettiva (bħal instillazzjoni ta' BCG li jintuża għall-kura tal-kanċer).

Operazzjonijiet jew proċeduri fis-snien

- Għid lit-tabib tiegħek jekk ser tagħmel xi operazzjoni jew proċedura fis-snien.
- Għid lill-kirurgu tiegħek jew dentist li qed tingħata kura b'Flixabi billi turihom il-kartuna biex tfakkar lill-pazjent.

•

Problemi fil-fwied

- Xi pazjenti li kienu qed jirċievu infliximab żviluppaw problemi serji fil-fwied. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok sintomi ta' problemi fil-fwied matul it-trattament b'Flixabi. Sinjali jinkludu sfura fil-ġilda u fl-abjad tal-għajnejn, awrina b'kulur kannella skur, uġiġħ jew nefħa fil-parti leminija ta' fuq tal-istonku, uġiġħ fil-ġogi, raxx fil-ġilda, jew deni.

Għadd baxx tad-demem

- F'xi pazjenti li kienu qed jirċievu infliximab, il-ġisem jista' ma jagħmilx biżżejjed ċelluli tad-demem li jgħinu biex jiġġieldu infezzjonijiet jew li jgħinu biex jieqaf ħiereg id-demem.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok sintomi ta' għadd baxx tad-demmm matul it-trattament b'Flixabi. Sinjali jinkludu deni persistenti, ħruġ ta' demm jew titbenġel iktar faċilment, tikek żgħar ħomor jew vjola ikkawżati minn ħruġ ta' demm taħt il-ġilda, jew tkun tidher pallidu/a.

Disturb fis-sistema immuni

- Xi pazjenti li kienu qed jirċievu infliximab żviluppaw sintomi ta' disturb fis-sistema immuni msejjaħ lupus.
- Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa sintomi ta' lupus matul it-trattament b'Flixabi. Sinjali jinkludu uġiġħ fil-ġogi jew raxx fuq il-ħaddejn jew id-dirġajn li kun sensitiv għax-xemx.

Tfal u adolexxenti

L-informazzjoni hawn fuq tapplika wkoll għat-tfal u l-adolexxenti. Flimkien ma' dan:

- Xi pazjenti tfal u teenagers li rċievew imblokkaturi ta' TNF bħal Flixabi żviluppaw kanċers li jinkludu tipi mhux tas-soltu, li xi kultant irriżultaw f'mewt.
- Aktar tfal li jkunu qed jieħdu Flixabi żviluppaw infezzjonijiet meta mqabbla ma' persuni adulti.
- It-tfal għandhom jirċievu t-tilqim rakkomandat qabel ma jibdedw il-kura b'Flixabi. It-tfal jistgħu jirċievu xi tilqim waqt it-trattament b'Flixabi iżda m'għandhomx jirċievu tilqim ħaj waqt li jkunu qed jużaw Flixabi

Jekk m'intix ċert jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tgħoddx għalik, tkellem mat-tabib tiegħek qabel tingħata Flixabi.

Mediċini oħra u Flixabi

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra. Pazjenti li jbatu minn mard infjammatorju diġà jieħdu mediċini biex jikkuraw il-problema tagħhom. Dawn il-mediċini jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji. It-tabib tiegħek ser jgħidlek liema mediċini għandek tibqa tuża waqt li qed tieħu Flixabi.

B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża kwalunkwe minn dawn il-mediċini:

- Mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek.
- Kineret (li fih anakira). Flixabi u Kineret m'għandhomx jintużaw flimkien.
- Orenzia (li fih abatacet). Flixabi u Orenzia m'għandhomx jintużaw flimkien.

Waqt li tkun qed tuża Flixabi m'għandekx tirċievi tilqim ħaj (eż. it-tilqima ta' BCG). Jekk kont qed tuża Flixabi waqt it-tqala jew jekk qed tirċievi Flixabi waqt li qed tredde, għid lit-tabib tat-tarbija tiegħek u professjonisti oħra fil-kura tas-saħħa li qed jieħdu ħsieb lit-tarbija tiegħek dwar l-użu tiegħek ta' Flixabi qabel it-tarbija tirċievi xi tilqim.

Jekk m'intix ċert jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tgħoddx għalik, tkellem mat-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tuża Flixabi.

Tqala, treddiġ u fertilità

- Jekk inti tqila jew qed tredde, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. Flixabi għandu jintuża matul it-tqala jew waqt it-treddiġ biss jekk it-tabib iħoss li huwa meħtieġ għalik.
- Għandek tevita li toħroġ tqila meta tkun qed tiġi ikkurata b'Flixabi u għal 6 xhur wara li tieqaf tingħata l-kura bih. Iddiskuti l-użu ta' kontraċezzjoni waqt dan iż-żmien mat-tabib tiegħek.
- Jekk irċevejt Flixabi waqt it-tqala, it-tarbija tiegħek jista' jkollha riskju akbar li tieħu infezzjoni.
- Huwa importanti li tgħid lit-tobba tat-tarbija tiegħek u professjonisti oħra fil-qasam mediku dwar l-użu tiegħek ta' Flixabi qabel it-tarbija tiegħek tingħata xi tilqima. Jekk irċevejt Flixabi waqt it-tqala, l-għoti tat-tilqima ta' BCG (użata biex tipprevjeni t-tuberkulozi) lit-tarbija tiegħek fi żmien 12-il xahar wara t-twelid jista' jwassal għal infezzjoni b'kumplikazzjonijiet serji, inkluż mewt. Tilqim ħaj bħat-tilqima tal-BCG m'għandux jingħata lit-tarbija tiegħek fi żmien 12-il xahar wara t-twelid, ħlief jekk it-tabib tat-tarbija tiegħek jirakkomandalek mod ieħor. Għal aktar tagħrif ara s-sezzjoni dwar it-tilqim.

- Jekk tkun qed tredda', huwa importanti li tghid lit-tobba tat-tarbija tieghek u professjonisti oħra tal-kura tas-saħħa dwar l-użu tieghek ta' Flixabi qabel ma t-tarbija tieghek tinghata xi vaċċin. M'għandux jinghata tilqim ħaj lit-tarbija tieghek waqt li inti tkun qed tredda' hlief jekk it-tabib tat-tarbija tieghek jirrakkomandalek mod ieħor.
- Numru ta' ċelluli bojod tad-demem imnaqqas b'mod sever kien irrappurtat fi trabi mwielda lil nisa ttrattati bi Flixabi waqt it-tqala. Jekk it-tarbija tieghek ikollha deni kontinwu jew infezzjonijiet, ikkuntattja lit-tabib tat-tarbija tieghek immedjament.

Sewqan u thaddim ta' magni

Flixabi għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni, eż. sturdament, mejt.

Flixabi fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jgħifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'. Madankollu, qabel jinghatalek Flixabi, huwa jithallat ma' soluzzjoni li fiha s-sodium. Kellem lit-tabib tieghek jekk qieghed/qieghda fuq dieta baxxa mill-melħ.

3. Kif se jinghata Flixabi

Artrite reumatoidje

Id-doża tas-soltu hija 3 mg għal kull kg ta' piż tal-gisem.

Artrite bi psorjasi, Ankylosing spondylitis (marda ta' Bechterew), psorjasi, kolite ulċerattiva u l-marda ta' Crohn

Id-doża tas-soltu hija 5 mg għal kull kg ta' piż tal-gisem.

Kif jinghata Flixabi

- Flixabi ser jiġi mogħti lilek mit-tabib tieghek jew infermier.
- It-tabib jew infermier tieghek ser jipprepara l-medicina għall-infuzjoni.
- Il-medicina se tinghata bhala infuzjoni (drip) (fuq medda ta' sagħtejn) f'wahda mill-vini tieghek, is-soltu f'dirgħajk. Wara t-tielet kura, it-tabib tieghek għandu mnejn jiddeċiedi li jagħtik d-doża tieghek ta' Flixabi fuq medda ta' siegħa.
- Ser tkun monitorjat waqt li tkun qed tinghata Flixabi u anki għal siegħa sa sagħtejn wara dan.

Kemm jinghata Flixabi

- It-tabib ser jiddeċiedi id-doża tieghek u kemm trid tieħu Flixabi ta' spiss. Dan jiddependi mill-marda tieghek, mill-piż tieghek u kemm ikollok rispons tajjeb għal Flixabi.
- It-tabella hawn taht turi kemm trid tieħu ta' spiss is-soltu din il-medicina wara l-ewwel doża tieghek.

It-2 doża	Ġimgħtejn wara l-ewwel doża
It-3 doża	6 ġimgħat wara l-ewwel doża
Doži addizzjonali	Kull 6 sa 8 ġimgħat skont il-marda tieghek

Użu fit-tfal u fl-adolexxenti

Flixabi għandu jintuża biss fi tfal u adolexxenti jekk ikunu qed jiġu ikkurati għall-marda ta' Crohn jew kolite bl-ulċeri. Dawn it-tfal għandu jkollhom 6 snin jew aktar.

Jekk tinghata Flixabi aktar milli suppost

Minhabba li din il-medicina qed tinghatalek mit-tabib jew infermier tieghek, mhux probabli li ser tinghata aktar milli suppost. M'hemmx effetti sekondarji magħrufa li għejjin minhabba li tieħu wisq Flixabi.

Jekk tinsa jew taqbeż l-infuzjoni Flixabi tieghek

Jekk tinsa jew taqbeż appuntament sabiex tircievi Flixabi, għamel appuntament ieħor kemm jista' jkun malajr.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Il-biċċa l-kbira tal-effetti sekondarji huma ħfief jew moderati. Madankollu, xi wħud mill-pazjenti jista' jkollhom effetti sekondarji serji u jistgħu jeħtiegu kura. Effetti sekondarji jistgħu jitfaċċaw ukoll wara li l-kura tiegħek b'Flixabi tkun waqfet.

Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi wiehed minn dawn:

- **Sinjali ta' reazzjoni allergika** bħal nefha f'wicċek, xufftejk, ħalqek jew grizmejk li jistgħu johlqu diffikultajiet biex tibra' jew biex tieħu n-nifs, raxx tal-ġilda, horriqija, nefha f'idejk, saqajk jew ghekiesi. Xi wħud minn dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu serji jew ta' periklu għall-ħajja. Reazzjoni allergika tista' sseħħ fi żmien sagħtejn minn meta tingħatalek l-injezzjoni jew aktar tard. Aktar sinjali ta' effetti sekondarji allergiċi li jistgħu' sseħħu sa 12-il jum wara l-injezzjoni tiegħek jinkludu wġiġħ fil-muskoli, deni, uġiġħ fil-ġogi jew xedaq, griżem misluhin jew uġiġħ ta' ras
- **Sinjali ta' problema fil-qalb** bħal skumdità jew uġiġħ fis-sider, uġiġħ fid-dirgħajn, uġiġħ fl-istonku, qtuġħ ta' nifs, ansjetà, mejt, sturdament, ħass ħażin, għaraq, nawsjja (dardir), rimettar, tferfir jew taħbit qawwi f'sidrek, taħbit tal-qalb mgħaġġel jew bil-mod, u/ nefha f'saqajk.
- **Sinjali ta' infezzjoni (inkluża TB)** bħal deni, thossok għajjen, sogħla li tista' tkun persistenti, qtuġħ ta' nifs, sintomi bħal tal-influenza, telf tal-piż, issir għarqan/a bil-lejl, dijarea, griċħi, tingabar il-materja fl-intern jew madwar l-anus (axxess), problemi fis-snien jew thoss ħruq meta tghaddi l-awrina
- **Sinjali possibbli ta' kanċer** jinkludu iżda mhumiex limitati għal nefha fl-ghoqiedi tal-limfa, telf ta' piż, deni, għoqiedi mhux tas-soltu fil-ġilda, bidliet fil-għazz jew fil-kulur tal-ġilda jew ħruġ ta' demm mhux tas-soltu mill-vaġina.
- **Sinjali ta' problema fil-pulmun** bħal sogħla, tbatu biex tieħu n-nifs jew thoss għafsa f'sidrek
- **Sinjali ta' problema fis-sistema nervuża (inklużi problemi fl-għajnejn)** bħal sinjali ta' puplesija (tnemnim jew dgħufija f'daqqa waħda fil-wicċ, fi driegħ jew riġel, speċjalment fuq naħa waħda ta' ġismek; konfużjoni f'daqqa waħda, diffikultà biex titkellem jew tifhem; diffikultà biex tara minn għajn waħda jew miż-żewġ għajnejn, diffikultà biex timxi, sturdament, telf tal-bilanċ jew tal-koordinazzjoni jew uġiġħ ta' ras qawwi), aċċessjonijiet, tingiż/tnemnim fi kwalunkwe parti ta' ġismek, jew dgħufija fid-dirgħajn jew fir-riglejn, tibdil fil-vista bħal meta tara doppju jew problemi oħra tal-għajnejn
- **Sinjali ta' problemi tal-fwied** (inkluża infezzjoni tal-epatite B meta tkun qabditiek epatite B fil-passat) bħal meta l-ġilda jew għajnejk jisfaru, l-awrina jkollha lewn kannella-skur, jew uġiġħ jew nefha fil-parti leminija ta' fuq tal-istonku, uġiġħ fil-ġogi, raxx fil-ġilda, jew deni
- **Sinjali ta' marda tas-sistema immuni** bħal uġiġħ fil-ġogi jew raxx f'haddejk jew dirgħajk li tkun sensitiva għax-xemx (lupus) jew sogħla, qtuġħ ta' nifs, deni jew raxx fil-ġilda (sarkojdozi).
- **Sinjali ta' għadd baxx tad-demm** bħal deni persistenti, fsada jew titbenġel aktar malajr, tikek żgħar ħomor jew vjola kkawżati minn ħruġ ta' demm taħt il-ġilda, jew tidher pallidu/a.
- **Sinjali ta' problemi serji fil-ġilda** bħal dbabar ħomor bħal mira jew irqajja' tondu spiss bi bżieżaq fin-nofs fuq it-tronk, partijiet kbar ta' ġilda titqaxxar u taqa' (sfoljazzjoni), ulċeri fil-ħalq, fil-gerżuma, fl-immieher, fil-ġenitali u fl-għajnejn jew imsiemer żgħar bil-materja li jistgħu jinfirxu mal-ġisem. Dawn ir-reazzjonijiet fil-ġilda jistgħu jkunu bid-deni.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota xi wiehed minn dawn t'hawn fuq.

Dawn l-effetti sekondarji li ġejjin ġew osservati b'inflimab:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Uġiġħ fl-istonku, dardir
- Infezzjonijiet ikkawżati minn bħal herpes jew influwenza

- Infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs bħal sinozite
- Uġiġħ ta' ras
- Effett sekondarju minħabba infużjoni
- Uġiġħ.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Tibdil fil-mod kif jahdem il-fwied tiegħek, zieda fl-enzimi tal-fwied (li jidhru mit-testijiet tad-demmm)
- Infezzjonijiet fil-pulmun jew fis-sider bħal bronkrite jew pnwmonja
- Tbatu jew twegġa biex tiegħu n-nifs, uġiġħ fis-sider
- Ħruġ ta' demm fl-istonku jew fl-imsaren, dijarea, indigestjoni, ħruq ta' stonku, stitikezza
- Raxx bħal tal-ħurrieq (horriqija), raxx li jieklok jew ġilda xotta
- Problemi biex iżzomm il-bilanċ jew thossok sturdut/a
- Deni, tegħreq aktar
- Problemi biċ-ċirkulazzjoni bħal pressjoni baxxa jew pressjoni għolja
- Tbenġil, fawra shuna jew tinfaġ, ġilda shuna, ħamra (fawra)
- Thossok għajjen jew dgħajjed
- Infezzjonijiet ikkawżati minn batterji bħal avvalenar tad-demmm, axxess jew infezzjoni tal-ġilda (ċellulite)
- Infezzjoni fil-ġilda minħabba fungu
- Problemi fid-demmm bħal anemija jew għadd baxx taċ-ċelluli bojod tad-demmm
- Għoqiedi tal-limfa minfuħin
- Depressjoni, problemi biex torqod
- Problemi fl-għajnejn, inkluż għajnejn ħomor u infezzjonijiet
- Qalb thabbat tgħaġġel (takikardija) jew palpitazzjonijiet
- Uġiġħ fl-għadam, fil-muskoli jew fid-dahar
- Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- Psorjasi, problemi fil-ġilda bħal ekżema u jaqa' x-xagħar
- Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni bħal uġiġħ, nefha, ħmura jew ħakk
- Tkekix ta' bard, jingabar fluwidu taht il-ġilda li jikkawża nefha
- Thossok imtarrax jew thoss sensazzjoni ta' tingiż.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Nuqqas ta' demm, nefha ta' vina
- Jingabar id-demmm barra mill-kanali tad-demmm (ematoma) jew tbenġil
- Problemi tal-ġilda bħal infafet, felul, kulur anormali tal-ġilda jew tbajja, jew xufftejn minfuħin jew il-ġilda teħxien, jew ġilda li tkun ħamra, bil-qxur, u taqa qxur qxur
- Reazzjonijiet allergiċi severi (eż. anafilassi), disturb tas-sistema immuni li jissejjah lupus, reazzjonijiet allergiċi għall-proteini oħrajn
- Il-ġrieħi jdumu aktar biex ifiequ
- Nefha tal-fwied (epatite) jew tal-marrara jew ħsara fil-fwied
- Thossok tinsa, irritabbli, konfuż/a, nervuż/a
- Problemi fl-għajnejn inkluż vista imċajpra jew imnaqqsa, għajnejn minfuħin jew xghira.
- Insuffiċjenza tal-qalb li tfigg għall-ewwel darba jew li tmur għall-agħar, qalb thabbat bil-mod
- Ħass ħażin
- Aċċessjonijiet, problemi fin-nervituri
- Toqba fil-musrana jew imblukkar tal-musrana, uġiġħ jew brim fl-istonku
- Nefha fil-frixa (pankreatite)
- Infezzjonijiet fungali bħal infezzjoni tal-ħmira jew infezzjoni bil-fungu fid-dwiefer
- Problemi tal-pulmun (bħal edima)
- Fluwidu madwar il-pulmun (effużjoni mill-plewra)
- Jidjieg il-passaġġ tal-arja fil-pulmun, li jikkawża diffikultà fit-tehid tan-nifs
- Infjammazzjoni fl-inforra tal-pulmun, li tikkawża uġiġħ qawwi fis-sider li jinħass agħar mat-tehid tan-nifs (plewrisi)

- Tuberkulożi
- Infezzjonijiet fil-kliewi
- Għadd baxx tal-plejtlits, għadd eċċessiv taċ-ċelluli bojod tad-demmm
- Infezzjonijiet tal-vaġina
- Rizultat ta' test tad-demmm li juri 'antikorpi' kontra ġismek stess
- Bidliet fil-livelli tal-kolesterol u tax-xaħam fid-demmm.

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000)

- Tip ta' kanċer tad-demmm (limfoma)
- Id-demmm tiegħek ma jwassalx biżżejjed ossiġenu lill-ġismek, problemi biċ-ċirkulazzjoni bħal tidjiq ta' vina
- Infjammazzjoni tar-rita mad-dawra tal-moħħ (meningite)
- Infezzjonijiet minħabba sistema immuni dgħajfa
- Infezzjoni tal-epatite B jekk kellek epatite B fil-passat
- Fwied infjammat ikkawżat minn problema bis-sistema immuni tiegħek (epatite awtoimmuni)
- Problema fil-fwied li tikkawża sfura fil-ġilda jew fl-abjad tal-ghajnejn (suffejra)
- Nefha jew tkabbir anormali tat-tessuti
- Reazzjoni allergika qawwija li tista' tikkawża telf mis-sensi u tista' tkun ta' periklu għall-ħajja (xokk anafilattiku)
- Nefha tal-arterji jew tal-vini ż-żgħar (vaskulite)
- Disturbi immuni li jistgħu jaffettwaw il-pulmun, ġilda u l-ghoqiedi tal-limfa (bħal sarkojdożi)
- Nuqqas ta' interess jew emozzjoni
- Ġabriet ta' ċelluli immuni kawża ta' rispons infjammatorju (leżjonijiet granulomatużi)
- Problemi serji fil-ġilda bħal nekrolizi tossika tal-epiderme, Sindrome ta' Stevens-Johnson u pustulożi ekżantematuża mifruxa akuta
- Problemi oħra fil-ġilda bħal eritema multiforme, reazzjonijiet likenojdi (raxx tal-ġilda ħamrani fil-vjola bil-ħakk u/jew ħjut bojod fil-griz fuq il-membrani mukużi), infafet u ġilda titqaxxar, jew imsiemer (furunkulożi)
- Disturbi serji fis-sistema nervuża bħal mijelite transversa, mard jixbah lill-isklerożi multipla, nevrite ottika u sindrome ta' Guillain-Barré
- Infjammazzjoni fl-ghajn li tista' tikkawża bidliet fil-vista, inkluż telf tad-dawl
- Fluwidu fir-rita tal-qalb (effużjoni mill-perikardju)
- Problemi serji fil-pulmun (bħal mard tal-interstizju tal-pulmun).
- Melanoma (tip ta' kanċer tal-ġilda).
- Kanċer tal-ghonq tal-utru
- Għadd tad-demmm baxx, inkluż numru ta' ċelluli bojod tad-demmm imnaqqas b'mod sever.
- Tikek żgħar ħomor jew vjola kkawżati minn ħruġ ta' demm taħt il-ġilda
- Valuri mhux normali ta' proteina tad-demmm imsejha 'complement factor' li hija parti mis-sistema immuni.

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

- Kanċer fi tfal u adulti
- Kanċer rari tad-demmm li jaffettwa l-aktar tfal subien bejn it-13 u d-19-il sena u rġiel żgħażaġħ (limfoma taċ-ċelluli T epatosplenika)
- Insuffiċjenza tal-fwied
- Karċinoma taċ-ċellula ta' Merkel (tip ta' kanċer tal-ġilda).
- Sarkoma ta' Kaposi, kanċer rari relatat ma' infezzjoni tal-virus tal-herpes tal-bniedem 8. Is-sarkoma ta' Kaposi ġeneralment tidher bħala leżjonijiet vjola fuq il-ġilda.
- Kondizzjoni msejha dermatomijosite tmur għall-agħar (osservata bħala raxx fil-ġilda li jseħħ flimkien ma' dgħufija fil-muskoli)
- Attakk tal-qalb
- Puplesija
- Telf tal-vista temporanju waqt jew fi żmien sagħtejn minn meta tingħata l-infużjoni
- Infezzjoni minn -tilqima ħajja minħabba sistema immuni mdgħajfa.

Effetti sekundarji ohra fit-tfal u l-adolessenti

Tfal u adolexxenti li ħadu infliximab għal marda ta' Crohn urew xi differenzi fl-effetti sekundarji meta mqabbla ma' persuni adulti li ħadu infliximab għall-marda ta' Crohn. L-effetti sekundarji li sehħew iktar fit-tfal kienu: għadd baxx ta' ċelluli tad-demem ħomor (anemija), demm fl-ippurgar, livelli totali baxxi ta' ċelluli tad-demem bojod (lewkopenija), ħmura jew il-wiċċ jihar (fwawar), infezzjonijiet virali, livelli baxxi ta' ċelluli tad-demem bojod li jiġġieldu infezzjoni (newtopenija), ksur fl-għadam, infezzjoni kkawżata minn batterja u reazzjonijiet allergiċi tal-apparat tan-nifs.

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk ikollok xi effett sekundarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekundarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' Appendiċi V**. Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Flixabi

Flixabi ser jinħażen minn professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa ġol-isptar jew ġo klinika. Id-dettalji ta' kif jinħażen, jekk ikollok bżonnhom huma kif imiss:

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħzen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).
- Din il-medicina tista' tinħażen ukoll fil-kartuna oriġinali barra mill-ħażna ġol-frigġ sa temperatura massima ta' 25°C għal perjodu wieħed ta' sa sitt xhur, iżda li ma jaqbiżx id-data ta' skadenza oriġinali. F'din is-sitwazzjoni, terġax tpoġġi l-medicina lura fil-frigġ. Ikteb id-data ta' skadenza ġdida fuq il-kartuna, u inkludi l-jum/xahar/sena. Armi din il-medicina jekk ma tintużax sad-data ta' skadenza l-ġdida jew sad-data ta' skadenza stampata fuq il-kartuna, liema waħda minnhom tiġi l-ewwel.
- Huwa rakkomandat li meta Flixabi ikun ippreparat għall-infuzjoni, jintuża kemm jista' jkun malajr (fi żmien 3 sigħat). Madankollu, jekk is-soluzzjoni tkun ippreparata f'ambjent hieles mill-mikrobi, jista' jinżamm fi frigġ bejn 2°C sa 8°C sa 34 jum u għal 24 siegħa addizzjonali f'temperatura ta' 25°C wara li jinħareġ mill-frigġ.
- Tużax din il-medicina jekk tinnota telf tal-kulur jew ikun fiha xi frak.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Flixabi

- Is-sustanza attiva hi infliximab. Kull kunjett fih 100 mg ta' infliximab. Wara li jkun ippreparat kull mL jkun fih 10 mg ta' infliximab
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma sucrose, polysorbate 80, monobasic sodium phosphate monohydrate u dibasic sodium phosphate heptahydrate.

Kif jidher Flixabi u l-kontenut tal-pakkett

Flixabi jiġi bħala kunjett tal-ħġieg li jkun fih trab għal koncentrat għal-soluzzjoni għall-infuzjoni. It-trab huwa pellett bajda.

Flixabi jiġi f'pakketti ta' 1, 2, 3, 4, jew 5 kunjetti. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

L-Olanda

Manifattur

Biogen Netherlands B.V.
Prins Mauritslaan 13,
1171 LP, Badhoevedorp
L-Olanda

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

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

Lietuva

Biogen Lithuania UAB
Tel: +370 52 07 91 38

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

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professionisti tal-kura tas-saħħa biss:

Pazjenti ttrattati b'Flixabi għandhom jingħataw il-kartuna biex tfakkar lill tal-pazjent.

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Istruzzjonijiet għall-użu u mmaniġġjar – kundizzjonijiet tal-ħażna

Aħżen f' temperatura ta' 2 °C – 8 °C.

Flixabi jista' jinħażen f' temperaturi sa massimu ta' 25 °C għal perjodu wieħed ta' sa 6 xhur, iżda li ma jaqbiżx id-data ta' skadenza oriġinali. Id-data ta' skadenza l-ġdida trid tinkiteb fuq il-kartuna. Malli jitneħħa mill-ħażna ġol-frigġ, Flixabi ma jridx jerġa' jinħażen ġol-frigġ.

Istruzzjonijiet għall-użu u l-immaniġġjar - rikostituzzjoni, dilwizzjoni u għoti

Biex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem li l-kumpanija tagħti lill-prodott u n-numru tal-lott tal-prodott mediċinali li jingħata għandhom jitnizzlu b' mod ċar.

1. Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' Flixabi. Kull kunjett ta' Flixabi fih 100 mg ta' infliximab. Ikkalkula l-volum kollu tas-soluzzjoni Flixabi rikostitwit illi huwa meħtieġ.
2. Taħt kundizzjonijiet asettiċi, irrikostiwxxi kull kunjett ta' Flixabi b' 10 mL ilma għall-injezzjonijiet, billi tuża siringa mghammra b' labra 21-gauge (0.8 mm) jew iżgħar. Neħhi t-tapp li jinqala' b' daqqa ta' saba' mill-kunjett u imsah il-wiċċ b' tajjara b' 70% alkoħol. Daħhal il-labra tas-siringa fil-kunjett min-nofs tat-tapp tal-lasktu u mmira l-ilma għall-injezzjonijiet lejn il-ġenb tal-ħġieġ tal-kunjett. Ħallat is-soluzzjoni bil-mod billi ddawwar il-kunjett biex jinhall it-trab lajofilizzat. Evita li tħawwad fit-tul jew bis-saħħa. IĊĊAQILQUX BIS-SAĦĦA. Ġieli tifforma ragħwa fis-soluzzjoni meta tiġi rikostitwita. Ħalli s-soluzzjoni rikostitwita toqghod għal 5 minuti. Iċċekkja li s-soluzzjoni tkun bejn bla kulur għal isfar ċar u opalexxenti. Is-soluzzjoni tista' tifforma ftit frak translucidu, peress li infliximab huwa proteina. Tużahx jekk ikun hemm xi frak mhux ċar, telf tal-kulur jew xi frak ieħor preżenti.
3. Iddilwixxi l-volum totali tad-doża tas-soluzzjoni rikostitwita Flixabi għal 250 mL b' soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%). Tiddilwix is-soluzzjoni rrikostitwita ta' Flixabi bi kwalunkwe dilwent ieħor. Id-dilwizzjoni tista' ssir billi jingibed volum tas-soluzzjoni għall-infużjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) mil-flixxkun tal-ħġieġ jew borża tal-infużjoni ta' 250 mL li jkun daqs il-volum ta' Flixabi rikostitwit. Żid bil-mod il-volum totali tas-soluzzjoni ta' Flixabi rikostitwita mal-flixxkun jew borża tal-infużjoni ta' 250 mL. Ħallat bil-mod. Għal volumi akbar minn 250 mL, uża borża tal-infużjoni akbar (eż. 500 mL, 1,000 mL) jew uża boroż tal-infużjoni ta' 250 mL multipli biex tkun ċert li l-koncentrazzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni ma tkunx aktar minn 4 mg/mL. Jekk wara r rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tinħażen fil-frigġ, is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tithalla tekwilibra f' temperatura tal-kamra sa 25 °C għal 3 sigħat qabel Pass 4 (infużjoni). Ħażna għal aktar minn 24 siegħa f' temperatura ta' 2 °C sa 8 °C tapplika biss għal Flixabi ppreparat fil-borża tal-infużjoni
4. Agħti s-soluzzjoni tal-infużjoni fuq perjodu ta' mhux inqas mill-ħin ta' infużjoni rakkomandat. Uża biss sett tal-infużjoni li jkollu filtru fil-pajp, sterili, li ma jikkawżax id-deni, u li jeħel miegħu livell baxx ta' proteini (daqqs tal-pori 1.2 mikrometru jew inqas). Peress li m'hemm l-ebda preservattiv, huwa rakkomandat li s-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tibda tingħata kemm jista' jkun malajr u fi żmien tliet sigħat minn meta tkun rikostitwita u dilwita. Jekk ma tintużax immedjatament, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu jkunu r-responsabbiltà ta' min qed jużaha u normalment ma jkunux iktar minn 24 siegħa f' temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, ħlief jekk ir-rikostituzzjoni/id-dilwizzjoni jkunu saru f' kundizzjonijiet asettiċi

kkontrollati u validati. Tahżinx xi parti mhux użata mis-soluzzjoni għall-infuzjoni biex tużaha darb'ohra.

5. Ma sarux studji fiżiċi bijokimiċi dwar il-kompatibilità biex ikun evalwat l-użu ta' Flixabi ma' aġenti oħra meta jingħataw flimkien. L-infuzjoni ta' Flixabi m'għandiex issir flimkien ma' aġenti oħra fl-istess linja intravenuża
6. Ifli Flixabi għal frak jew telf tal-kulur qabel ma jingħataw. Tużax jekk jidher xi frak mhux ċar, telf tal-kulur jew frak ieħor.
7. Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.