

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inflectra, 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 100 mg infliksimabi* (*Infliximabum*). Pärast lahustamist sisaldab iga ml lahust 10 mg infliksimabi.

* Infliksimab on kimeerne inimese-hiire IgG1 monoklonaalne antikeha, mida toodetakse hiire hübridoomi rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Ravim sisaldab 0,5 mg polüsorbaat 80-t (E433) ühes viaalis.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber (kontsentraadi pulber).

Pulber on valge.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

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

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

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

Crohni tõbi täiskasvanutel

Inflectra on näidustatud:

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

Crohni tõbi lastel

Inflectra on näidustatud raske Crohni tõve aktiivse vormi raviks 6...17-aastastel lastele ja noorukitele, kes ei ole allunud tavaravile, sh kortikosteroid- ja immunomoduleeriv ravi ning esmane

toitumisteraapia; või kellel esineb sellise ravi suhtes talumatus või vastunäidustused. Infliksimabi on uuritud vaid kombinatsioonis tavapärase immunosupressiivse raviga.

Haavandiline koliit

Inflectra on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanud patsientidele, kellel ravivastus tavaravile, sh kortikosteroididele ja 6-merkaptopuriinile (6-MP) või asatiopriinile (AZA) on ebapiisav, või juhul, kui sellise ravi suhtes esineb talumatus või vastunäidustus.

Haavandiline koliit lastel

Inflectra on näidustatud raske aktiivse haavandilise koliidi raviks 6...17-aastastel lastele ja noorukitele, kellel ravivastus tavaravile, sh kortikosteroididele ja 6-merkaptopuriinile (6-MP) või asatiopriinile (AZA) on ebapiisav, või juhul, kui sellise ravi suhtes esineb talumatus või vastunäidustus.

Anküloseeriv spondüliit

Inflectra on näidustatud raske, aktiivse anküloseeriva spondüliidi raviks täiskasvanud patsientidele, kellel ravivastus tavaravile on ebapiisav.

Psoriaatiline artriit

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

Inflectra't tuleb manustada

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

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

Psoriaas

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Inflectra-ravi ajal tuleb optimiseerida teisi samaaegseid raviseid, sh kortikosteroidid ja immunosupresseeriv ravi.

Annustamine

Täiskasvanud (≥ 18 aastat)

Reumatoidartriit

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

Inflectra't tuleb manustada samaaegselt metotreksadiga.

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

Mõõduka kuni raske Crohni tõve aktiivne vorm

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

Ravile reageerivate patsientide jaoks on ravi jätkamiseks erinevad strateegiad:

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

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

Fistulitega Crohni tõve aktiivne vorm

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

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

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

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

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

Haavandiline koliit

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

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

Anküloseeriv spondüliit

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

Psoriaatiline artriit

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

Psoriaas

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

Crohni tõve ja reumatoidartriidi kordusravi

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

Haavandilise koliidi kordusravi

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

Anküloseeriva spondüliidi kordusravi

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

Psoriaatilise artriidi kordusravi

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

Psoriaasi kordusravi

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

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

Kordusravi kõigil näidustustel

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

Eirirühmad

Eakad

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

Neeru- ja/või maksakahjustus

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

Lapsed

Crohni tõbi (6...17-aastased)

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

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

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

Haavandiline koliit (6...17-aastased)

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

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

Psoriaas

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

Juveniilne idiopaatiline artriit, psoriaatiline artriit ja anküloseeriv spondüliit

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

Juveniilne reumatoidartriit

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

Manustamisviis

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

Lühendatud infusioonid täiskasvanutel kõigi näidustuste korral

Hoolikalt valitud täiskasvanud patsientide puhul, kes on hästi talunud vähemalt 3 esimest 2-tunnist infliksimabi infusiooni (induktsioonifaas) ja kes saavad säilitusravi, võib kaaluda järgnevate infusioonide manustamist mitte vähem kui 1-tunnise perioodi jooksul. Kui lühendatud infusioonide tõttu tekib infusioonireaktsioon, võib kaaluda ravi jätkamise korral edaspidi infusioonikiiruse aeglustamist. Lühendatud infusioonide kasutamist annuste > 6 mg/kg puhul ei ole uuritud (vt lõik 4.8).

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja manustamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, muude hüirevalkude või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

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

Infusioonireaktsioonid ja ülitundlikkus

Infliksimabi kasutamisel võib tekkida äge infusioonireaktsioon, kaasa arvatud anafülaktiline šokk, kui ka hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioon (vt lõik 4.8).

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

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

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

Infektsioonid

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

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

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

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

TNF -blokaatoreid võtvad patsiendid on palju vastuvõtlikumad tõsiste infektsioonide suhtes.

Infliksimabiga ravitud patsientidel on täheldatud tuberkuloosi, bakteriaalseid infektsioone, sh sepsist ning pneumooniat, invasiivseid seen-, viirus- ning teisi oportunistlikke infektsioone. Mõned nendest infektsioonidest on lõppenud surmaga; kõige sagedamini teatatud oportunistlike infektsioonide hulka suremusmääraga > 5% kuuluvad pneumotsüstoos, kandidiaas, listerioos ja aspergilloos.

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

Tuberkuloos

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

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

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

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

Mitteaktiivse (latentse) tuberkuloosi diagnoosimise korral peab enne infliksimabravi rakendamist alustama latentse tuberkuloosi raviga (kooskõlas kohalike soovitustega).

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

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

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

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

Invasiivsed seeninfektsioonid

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

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

Patsientidel, kes on elanud või reisinud regioonidesse, kus on endemiliselt levinud invasiivsed seeninfektsioonid nagu histoplasmoos, koktsidioidomükoos või blastomükoos, tuleb enne infliksimabravi alustamist hoolikalt hinnata infliksimabravi kasu ja riske.

Crohni tõve fistulitega vorm

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

B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktivatsioon

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

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

Hepatobiliaarsed kõrvaltoimed

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

TNF-alfa inhibiitori ja anakinra samaaegne manustamine

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

TNF-alfa inhibiitori ja abatsepti samaaegne manustamine

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

Samaaegne manustamine koos teiste bioloogiliste preparaatidega

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

Bioloogiliste HMR-ide vahetamine

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

Vaktsineerimine

Kui võimalik, on patsientidele soovitatav teha enne Inflectra-ravi alustamist kõik plaanipärased vaktsineerimised kehtiva vaktsineerimiskava kohaselt. Infliksimabravi saavatele patsientidele võib vaktsiine manustada, välja arvatud elusvaktsiine (vt lõigud 4.5 ja 4.6).

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

Elusvaktsiinid/terapeutilised nakkusetekitajad

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

Imiku üsasisene kokkupuude ravimiga

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

Imiku kokkupuude ravimiga rinnapiima kaudu

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

Terapeutilised nakkustekitajad

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

Autoimmuunsusprotsessid

TNF_α toime vähenemine anti-TNF-ravi tõttu võib põhjustada autoimmuunsusprotsesside käivitumise. Kui patsiendil tekib infliksimabravi tagajärjel luupusesarnane sündroom ja kaheahelalise DNA antikehade test on positiivne, tuleb edasine infliksimabravi katkestada (vt lõik 4.8).

Neuroloogilised kõrvaltoimed

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

Pahaloomulised ja lümfoproliferatiivsed haigused

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

Eksperimentaalses kliinilises uuringus täheldati infliksimabi kasutamisel keskmise raskusega või raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel pahaloomuliste kasvajate sagedasemat esinemist infliksimab-ravi saanud patsientidel võrreldes kontrollpatsientidega. Kõik uuritud patsiendid olid kroonilised suitsetajad. Ettevaatusega tuleb ravi määrata patsientidele, kellel esineb kroonilise suitsetamise tõttu suurem pahaloomuliste kasvajate tekkerisk.

Praeguste teadmiste kohaselt ei saa TNF-blokaatoriga ravi saavatel patsientidel lümfoomi või teiste pahaloomuliste kasvajate tekke ohtu välistada (vt lõik 4.8). Ettevaatlik tuleb olla juhul, kui kaalutakse

TNF-blokeerivat ravi patsientidel, kellel on anamneesis pahaloomuline kasvaja või kui kaalutakse jätkuravi patsientidel, kellel on väljakujunenud pahaloomuline kasvaja.

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

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

Turuletulekujärgselt on teatatud hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi (HSTCL – *hepatosplenic T-cell lymphoma*) juhtudest patsientidel, kes on saanud ravi TNF-blokaatoritega, sh infliksimabiga. See harvaesinev T-rakulise lümfoomi vorm on väga agressiivse kuluga ning üldjuhul fataalne. Peaaegu kõik patsiendid olid saanud ravi AZA või 6-MP-ga samaaegselt või vahetult enne TNF-blokaatorit. Valdav enamus infliksimabi juhtudest on esinenud Crohni tõvega või haavandilise koliidiga patsientidel ja enamikust neist teatati noorukitel või noortel meessoost täiskasvanutel. Kõik need patsiendid olid saanud ka ravi AZA või 6-MP-ga samaaegselt või vahetult enne infliksimab-ravi. Potentsiaalset riski AZA või 6-MP ja infliksimabi kombinatsiooniga tuleb hoolikalt kaaluda. Infliksimabravi saavatel patsientidel ei saa välistada hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi tekkeriski (vt lõik 4.8).

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

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

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

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

Südamepuudulikkus

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

Hematoloogilised reaktsioonid

TNF-i blokaatoreid, kaasa arvatud infliksimabi saavatel patsientidel on teatatud pantsütopeeniast, leukopeeniast, neutropeeniast ja trombotsütopeeniast. Kõigile patsientidele peab soovitama, et nad otsiksid vältimatut meditsiinilist abi, kui neil kujunevad vere düskraasiale viitavad nähud ja

sümptomid (nt püsiv palavik, verevalumid, verejooksud, kahvatus). Patsientidel, kellel on tuvastatud olulised hematoloogilised kõrvalekalded, tuleb kaaluda infliksimabravi katkestamist.

Muud hoiatused

Kui kavandatakse kirurgilist operatsiooni, peab arvestama infliksimabi pika poolväärtusajaga. Patsienti, kes vajab infliksimabi tarvitamise ajal operatsiooni, peab jälgima infektsioossete ja mitteinfektsioossete tüsistuste suhtes ja rakendama ettevaatusabinõusid (vt lõik 4.8).

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

Eirirühmad

Eakad

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

Lapsed

Infektsioonid

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

Vaktsineerimised

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

Pahaloomulised ja lümfoproliferatiivsed haigused

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

Turuletulekujärgselt on teatatud hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi juhtudest patsientidel, kes on saanud ravi TNF-blokaatoritega, sh infliksimabiga. See harvaesinev T-rakulise lümfoomi vorm on väga agressiivse kuluga ning üldjuhul fataalne. Peaaegu kõik patsiendid olid saanud ravi AZA või 6-MP-ga samaaegselt või vahetult enne TNF-blokaatorit. Valdav enamus infliksimabi juhtudest on esinenud Crohni tõvega või haavandilise koliidiga patsientidel ja enamikust neist teatati noorukitel või noortel meesoost täiskasvanutel. Potentsiaalset riski AZA või 6-MP ja infliksimabi kombinatsiooniga tuleb hoolikalt kaaluda. Infliksimabravi saavatel patsientidel ei saa välistada hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi tekkeriski (vt lõik 4.8).

Naatriumisisaldus

Inflectra sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”. Inflectra lahendamiseks kasutatakse aga 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahust. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisisaldusega dieedil olevate patsientide puhul (vt lõik 6.6).

Polüsorbaat 80 sisaldus

Inflectra sisaldab 0,5 mg polüsorbaat 80-t ühes viaalis, mis vastab 0,05 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

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

Kortikosteroidid nähtavasti infliksimabi farmakokineetikat kliiniliselt oluliselt ei mõjuta.

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

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

Elusvaktsiini ei ole soovitatav manustada rinnaga toidetavale imikule sel ajal, kui ema saab ravi infliksimabiga, välja arvatud juhul, kui infliksimabi sisaldus imiku seerumis ei ole määratav (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised

Fertiilses eas naised peavad kaaluma adekvaatse rasestumisvastase vahendi kasutamist rasestumise vältimiseks ja jätkama selle kasutamist vähemalt 6 kuud pärast viimast infliksimabravi.

Rasedus

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

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

TNF α inhibeerimise tõttu võib raseduse ajal manustatud infliksimab mõjutada vastsündinu normaalset immuunvastust. Hiirtel läbi viidud vastavates toksilisuse uuringutes, kus kasutati analoogilist TNF α

funktsionaalset aktiivsust selektiivselt inhibeerivat antikeha, ei leidunud tõendeid emale toksilise toime, embrüotoksilisuse või teratogeensuse kohta (vt lõik 5.3).

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

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

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Inflectra võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Infliksimabi kasutamise ajal võib esineda peeringlust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Tabelis 1 on loetletud kõrvaltoimed, mis põhinevad nii kliiniliste uuringute andmetel kui ka kõrvaltoimed, mis on esinenud turuletulekujärgselt ning millest mõned on lõppenud surmaga. Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt organsüsteemi klassidele ja esinemissagedusele järgmiste kategooriate alusel: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $> 1/100$);

harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1
Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimed

<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	
Väga sage:	viirusinfektsioon (nt gripp, herpesviiruse infektsioon)
Sage:	bakteriaalsed infektsioonid (nt sepsis, tselluliit, abstsess)
Aeg-ajalt:	tuberkuloos, seeninfektsioonid (nt kandidiaas, onühhomükoos)
Harv:	meningiit, oportunistlikud infektsioonid (nagu invasiivsed seeninfektsioonid [pneumotsüstoos, histoplasmoos, aspergilloos, koktsidioidmükoos, krüptokokkoos, blastomükoos], bakteriaalsed infektsioonid [atüüpiline mükobakteriaalne listerioos, salmonelloos] ja viirusinfektsioonid [tsütomegaloviirus]), parasiitinfektsioonid, B-hepatiidi viiruse reaktivatsioon
Teadmata:	vaktsiiniga seotud läbimurdeinfektsioon (pärast üsasisesest kokkupuudet infliksimabiga)*
<i>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</i>	
Harv:	lümfoom, mitte-Hodgkini tüüpi lümfoom, Hodgkini tõbi, leukeemia, melanoom, emakakaelavähk
Teadmata:	hepatospleeniline T-rakuline lümfoom (peamiselt noorukitel ja noortel täisealistel meestel, kellel on Crohni tõbi või haavandiline koliit), Merkeli raku kartsinoom, Kaposi sarkoom
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	
Sage:	neutropeenia, leukopeenia, aneemia, lümfadenopaatia
Aeg-ajalt:	trombotsütopeenia, lümfopeenia, lümfotsütoos
Harv:	agranulotsütoos (sh üsasiseselt infliksimabiga kokku puutunud imikud), trombootiline trombotsütopeeniline purpura, pantsütopeenia, hemolüütiline aneemia, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	
Sage:	allergiline respiratoorne sümptom
Aeg-ajalt:	anafülaktiline reaktsioon, luupusetaoline sündroom, seerumtõbi või seerumtõvele sarnanev reaktsioon
Harv:	anafülaktiline šokk, vaskuliit, sarkoidile sarnanev reaktsioon
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	
Aeg-ajalt:	düslipideemia
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
Sage:	depressioon, unetus
Aeg-ajalt:	amneesia, ärrituvus, segasusseisund, unisus, närvilisus
Harv:	apaatia

<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Väga sage:	peavalu
Sage:	pearinglus, peapööritus, hüpesteesia, paresteesia
Aeg-ajalt:	krambid, neuropaatia
Harv:	pöörduv müeliit, kesknärvisüsteemi demüeliniseerivad häired (<i>sclerosis multiplex</i> 'i sarnane haigus ja optiline neuriit), perifeersed demüeliniseerivad häired (nagu Guillain-Barré sündroom, krooniline inflammatoorne demüeliniseeriv polüneuropaatia ja multifokaalne motoorne neuropaatia)
Teadmata:	tserebrovaskulaarne sündmus lähedases ajalises seoses infusiooniga
<i>Silma kahjustused</i>	
Sage:	konjunktiviit
Aeg-ajalt:	keratiit, periorbitaalne turse, odraiva
Harv:	endoftalmiit
Teadmata:	lühiajaline nägemise kaotus, mis tekib infusiooni ajal või 2 tunni jooksul pärast seda
<i>Südame häired</i>	
Sage:	tahhükardia, palpitatsioon
Aeg-ajalt:	südamepuudulikkus (teke või ägenemine), arütmia, süngoop, bradükardia
Harv:	tsüanoos, perikardiaalne efusioon
Teadmata:	müokardi isheemia/müokardi infarkt
<i>Vaskulaarsed häired</i>	
Sage:	hüpotensioon, hüpertensioon, ekhümoos, kuumahood, nahaõhetus
Aeg-ajalt:	perifeerne isheemia, tromboflebiit, hematoom
Harv:	vereringe häired, petehhiad, vasospasm
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	
Väga sage:	ülemiste hingamisteede infektsioon, sinusiit
Sage:	alumiste hingamisteede infektsioon (nt bronhiit, pneumoonia), düspnoe, epistaksis
Aeg-ajalt:	kopsuturse, bronhospasm, pleuriit, pleura efusioon
Harv:	interstitsiaalne kopsuhaigus (sh kiirelt progresseeruv haigus, kopsufibroos ja pneumoniit)
<i>Seedetrakti häired</i>	
Väga sage:	kõhuvalu, iiveldus
Sage:	gastrointestinaalne verejooks, kõhulahtisus, düspepsia, gastroösofageaalne refluks, kõhukinnisus
Aeg-ajalt:	intestinaalne perforatsioon, intestinaalne stenoos, divertikuliit, pankreatiit, keiliit
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Sage:	maksafunktsiooni häired, transaminaaside taseme tõus
Aeg-ajalt:	hepatiit, maksarakkude kahjustus, sapipõiepõletik
Harv:	autoimmuunne hepatiit, kollatõbi
Teadmata:	maksapuudulikkus
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Sage:	psoriaasi teke või halvenemine, sealhulgas mädavilliline psoriaas (peamiselt pihud ja tallad), urtikaaria, lööve, sügelus, hüperhidroos, nahakuivus, fungaaldermatiit, ekseem, alopeetsia
Aeg-ajalt:	bulloosne lööve, seborröa, roosatähntõbi, naha papilloomid, hüperkeratoos, naha pigmentatsiooni muutused
Harv:	toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, furunkuloos, lineaarne IgA bulloosne dermatoos (LABD), äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP), lihhenoidsed reaktsioonid
Teadmata:	dermatomüosiidi sümptomite halvenemine
<i>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</i>	
Sage:	artralgia, müalgia, seljavalu

<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	
Sage:	kuseteede infektsioon
Aeg-ajalt:	püelonefriit
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	
Aeg-ajalt:	vaginiit
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Väga sage:	infusioonireaktsioon, valu
Sage:	valu rinnus, väsimus, palavik, süstekoha reaktsioon, külmavärinad, turse
Aeg-ajalt:	paranemise aeglustumine
Harv:	granulomatoosne kahjustus
<i>Uuringud</i>	
Aeg-ajalt:	autoantikehade esinemine, kehakaalu suurenemine ¹
Harv:	normist erinev komplemendi faktor
<i>Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused</i>	
Teadmata:	protseduurijärgne tüsistus (sh infektsioossed ja mitteinfektsioossed tüsistused)

* sh veiste tuberkuloos (dissemineerunud BCG-infektsioon), vt lõik 4.4.

¹ Kõigi näidustuste lõikes täiskasvanutele tehtud kliinilistes uuringutes oli kontrolliga perioodi 12. kuul kehakaalu suurenemise mediaan infliksimabiga ravitud patsientidel 3,50 kg ja platseebot saanud patsientidel 3,00 kg. Kehakaalu suurenemise mediaan põletikulise soolehaiguse näidustuste puhul oli 4,14 kg infliksimabiga ravitud patsientidel ja 3,00 kg platseebot saanud patsientidel. Kehakaalu suurenemise mediaan reumatoloogiliste näidustuste puhul oli 3,40 kg infliksimabiga ravitud patsientidel ja 3,00 kg platseebot saanud patsientidel.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infusioonireaktsioonid

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

Kliinilises uuringus reumatoidartriidiga patsientidel (ASPIRE) tuli esimesed 3 infusiooni manustada 2-tunni jooksul. Patsientide puhul, kellel ei tekkinud tõsist infusioonireaktsiooni, võis järgnevate infusioonide kestust lühendada mitte lühemaks kui 40 minutit. Selles uuringus sai kuuskümmend kuus protsenti patsientidest (686 patsienti 1040-st) vähemalt ühe lühendatud 90-minutilise või lühema infusiooni ja 44% patsientidest (454 patsienti 1040-st) sai vähemalt ühe lühendatud 60-minutilise või lühema infusiooni. Infliksimab-ravi saanud patsientidel, kes said vähemalt ühe lühendatud infusiooni, ilmnes infusiooniga seotud reaktsioone 15%-l patsientidest ning tõsiseid infusioonireaktsioone esines 0,4%-l patsientidest.

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

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

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

Infliksimabi korduva manustamise järgsed infusioonireaktsioonid

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

Hilist tüüpi ülitundlikkus

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

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

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

Immunogeensus

Infliksimabivastaste antikehadega patsientidel oli infusioonireaktsioonide teke ligikaudu 2...3 korda tõenäolisem. Samaaegne immunosupressantide kasutamine vähendas infusioonireaktsioonide sagedust.

Kliinilistes uuringutes nii ühe- kui mitmekordsete infliksimabi annustega vahemikus 1...20 mg/kg, määrati infliksimabivastased antikehad 14%-l immunosupressiivset ravi saaval patsiendil, ja 24%-l patsiendil, kes ei saanud immunosupressiivset ravi. Soovitavat kordusravi koos metotreksaadiga saavatel reumatoidartriidi patsientidel tekkisid infliksimabivastased antikehad 8%-l patsientidest. Psoriaatilise artriidi patsientidel, kellele manustati annusena 5 mg/kg koos ja ilma metotreksaadita, ilmnesid antikehad keskmiselt 15%-l patsientidest (antikehad ilmnesid 4%-l patsientidest, kes said lisaks metotreksaati ja 26%-l patsientidest, kes metotreksaati ei saanud). Säilitusravi saanud Crohni tõve patsientidel tekkisid infliksimabivastased antikehad 3,3% immunosupressante saanud patsientidest ja 13,3% immunosupressante mitte saanud patsientidest. Antikehasid esines 2...3 korda sagedamini episoodiliselt ravitud patsientidel. Määramismeetodite piiratuse tõttu ei välista negatiivne vastus infliksimabivastaste antikehade olemasolu. Mõnedel kõrge infliksimabivastaste antikehade tiitriga patsientidel on näidatud ravimi toime nõrgenemist. 28%-l infliksimabiga säilitusravi saanud psoriaasiga patsiendil tekkisid immunomodulaatorite puudumisel infliksimabi vastased antikehad (vt lõik 4.4: „Infusioonireaktsioonid ja ülitundlikkus”).

Infektsioonid

Patsientidel, kes on saanud infliksimabi, on täheldatud tuberkuloosi, bakteriaalsete infektsioonide, sh sepsise ja pneumoonia, invasiivsete seen-, viirus- ning teiste oportunistlike infektsioonide esinemist.

Mõned nendest infektsioonidest on lõppenud surmaga; kõige sagedamini teatatud oportunistlike infektsioonide hulka suremusmääraga > 5% kuuluvad pneumotsüstoos, kandidiaas, listerioos ja aspergilloos (vt lõik 4.4).

Kliinilistes uuringutes raviti infektsioone 36% infliksimab-ravi saanud patsientidest, võrreldes 25% platseeborühma patsientidega.

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

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

Pahaloomulised kasvaja ja lümfo proliferatiivsed haigused

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

Infliksimabi kliiniliste uuringute järgselt läbiviidud pika-ajalise kuni 5 aastat kestnud ohutusala jälgimisperioodi jooksul, mis hõlmas 6234 patsiendiaastat (3210 patsienti), on teatatud 5 lümfoomi juhtust ning 38 mitte-lümfoomse pahaloomulise kasvaja esinemisest.

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

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

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

Turuletulekujärgselt on esinenud teateid ka hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi juhtudest patsientidel, kes said infliksimab-ravi ning kellest valdaval enamusel esines Crohni tõbi ning haavandiline koliit ja kellest enamik olid noorukid või noored meessoost täiskasvanud (vt lõik 4.4).

Südamepuudulikkus

II faasi uuringus, kus hinnati infliksimabi kongestiivse südamepuudulikkuse korral, esines infliksimabiga ravitud patsientide hulgas sagedamini südamepuudulikkuse süvenemisest tingitud surmajuhtusid. Seda eriti 10 mg/kg annusega ravitud patsientidel (s.o 2-kordne maksimaalne registreeritud annus). Antud uuringus raviti 150 NYHA klass III-IV kongestiivse südamepuudulikkusega patsienti (vasaku vatsakese väljutusfraktsioon $\leq$ 35%) kolme infliksimabi infusiooniga 5 mg/kg või 10 mg/kg või platseeboga 6 nädalat. 38 nädala jooksul surid infliksimabiga ravitud 101 patsiendist 9 (neist 2 ravitud annusega 5 mg/kg ja 7 annusega 10 mg/kg) ja platseeboga ravitud 49 patsiendist suri 1.

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

Hepatobiliaarsed kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes on infliksimabi saavatel patsientidel täheldatud ALAT-i ja ASAT-i tõusu ilma edasise tõsiseks maksakahjustuseks progresseerumiseta. On täheldatud ALAT ≥ 5 x üle normi ülemise piiri (ULN) (vt tabel 2). Aminotransferaaside sisalduse tõusu (sagedamini ALAT kui ASAT) täheldati suuremal hulgal infliksimabi saavatel patsientidel kui kontrollrühma patsientidel ning seda juhul, kui infliksimabi manustati monoterapijana ja ka kombinatsioonis teiste immunosupressiivsete ainetega. Enamus kõrvalekalletest aminotransferaaside sisalduses olid mööduva iseloomuga; siiski, väikesel hulgal patsientidel täheldati pikemaajalist sisalduse tõusu. Üldjuhul olid patsiendid, kellel ilmnes ALAT-i ja ASAT-i tõus, asümptomaatilised ning kõrvalekalded aminotransferaaside sisalduses vähenesid või lahenesid nii infliksimabi manustamise jätkamisel kui ka katkestamisel või teise samaaegselt rakendatava ravi muutmisel. infliksimabi turustamise käigus on patsientidel täheldatud kollatõbe ning hepatiiti, mõnedel juhtudel autoimmuunse hepatiidi tunnustega (vt lõik 4.4).

Tabel 2
Suurenenud ALAT-i aktiivsusega patsientide hulk kliinilistes uuringutes

Näidustus	Patsientide arv ³		Jälgimisperioodi mediaan (nädalad) ⁴		≥ 3 x ULN		≥ 5 x ULN	
	platseebo	Infliksi-mab	platseebo	Infliksi-mab	platseebo	Infliksi-mab	platseebo	Infliksi-mab
Reumatoid-artriit ¹	375	1087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Crohni tõbi ²	324	1034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Crohni tõbi lastel	–	139	–	53,0	–	4,4%	–	1,5%
Haavandiline koliit	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Haavandiline koliit lastel	–	60	–	49,4	–	6,7%	–	1,7%
Anküloseeriv spondüliit	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Psoriaatiline artriit	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Naastuline psoriaas	281	1175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

1 Platseebo patsiendid said metotreksaati ning infliksimabi patsiendid said nii infliksimabi kui ka metotreksaati.

2 Platseebo patsiendid 2-s III faasi Crohni tõve uuringutes ACCENT I and ACCENT II, said uuringu alguses algannusena 5 mg/kg infliksimabi ning säilitusravi faasis platseebot. Patsiendid, kes randomiseeriti säilitusravi platseeborühma ning hiljem läksid üle infliksimabile, on lisatud ALAT-i analüüsis infliksimabirühma. IIIb faasi Crohni tõve uuringus SONIC said platseebo patsiendid AZA-t 2,5 mg/kg/päev aktiivse kontrollina lisaks platseebo infliksimabi infusioonidele.

3 Patsientide hulk, kellel hinnati ALAT-i väärtusi.

4 Jälgimisperioodi mediaan põhineb ravitud patsientidel.

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

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

lõik 4.4).

Lapsed

Juveniilse reumatoidartriidi patsiendid

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

Infusioonireaktsioonid

Infusioonireaktsioonid ilmnedid 35%-l juveniilse reumatoidartriidiga patsientidest, kellele manustati ravimit 3 mg/kg kohta võrreldes 17,5%-ga patsientidest, kellele manustati 6 mg/kg kohta. 3 mg/kg kohta saanud patsientide infliksimabirühmas esines 4 patsiendil 60-st tõsine infusioonireaktsioon ja 3 patsiendil teatati võimaliku anafülaktilise reaktsiooni esinemisest (nendest 2 oli arvestatud tõsiste infusioonireaktsioonide hulka). 6 mg/kg kohta saanud patsientide rühmas esines 2 patsiendil 57-st tõsine infusioonireaktsioon, ühel juhul oli tegu võimaliku anafülaktilise reaktsiooniga (vt lõik 4.4).

Immunogeensus

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

Infektsioonid

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

Crohni tõvega lapsed

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

Infusioonireaktsioonid

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

Immunogeensus

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

Infektsioonid

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

Haavandilise koliidiga lapsed

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

Infusioonireaktsioonid

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

Immunogeensus

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

Infektsioonid

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

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

Turuletulekujärgsed kogemused

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

Teised erirühmad

Eakad

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See

võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumorinekroosifaktori alfa (TNF-alfa) inhibiitorid, ATC-kood: L04AB02

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

Toimemehhanism

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

Farmakodünaamilised toimed

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

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

Enne infliksimabi manustamist ja neli nädalat pärast seda võetud koolonbiopsiate histoloogilisel hindamisel ilmnas, et mõõdetav TNF α oli märkimisväärselt vähenenud. Infliksimab-ravi tulemusel vähenes Crohni tõve patsientidel oluliselt ka tavaliselt tõusnud seerumi põletikulise markeri, C-reaktiivse valgu hulk. Perifeersete leukotsüütide koguhulk jäi üldjuhul muutumatuks, kuigi lümfotsüütide, monotsüütide ja neutrofiilide hulk kaldus normi suunas. Infliksimab-ravi saanud patsientide perifeerse vere mononukleaarsete rakkude (PBMC) proliferatiivne vastus ärritusele ei vähenenud võrreldes ravi mittesaavate patsientidega. Infliksimab-ravi järel ei täheldatud ka märkimisväärsed muutusi stimuleeritud PBMC-de poolt tsütokiinide tootmises. Soole limaskesta biopsiast saadud lamina propria mononukleaarsete rakkude analüüs näitas, et infliksimab-ravi on vähendanud nende rakkude hulka, milles toodetakse TNF α ja γ -interferooni. Histoloogilistes lisauuringutes tõestati, et infliksimab vähendab põletikurakkude infiltreerumist ning põletikumarkerite

hulka soole haigusest haaratud piirkondades. Soole limaskestast endoskoopilised uuringud infliksimab-ravi saanud patsientidel on näidanud limaskestast paranemist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Reumatoidartriit täiskasvanutel

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

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

Platseebokontrolliga ATTRACT uuringus hinnati 30., 54. ja 102. nädalal ravivastust 428-l aktiivse reumatoidartriidiga patsiendil, kes ei allunud metotreksaadi ravile. Ligikaudu 50% patsientidest olid III staadiumi liigesepuudulikkusega. Patsiendid said kas platseebot, infliksimabi 3 mg/kg või 10 mg/kg nädalatel 0, 2 ja 6 ja seejärel igal 4. või 8. nädalal. Kõik patsiendid said metotreksaati stabiilses annuses (keskmiselt 15 mg nädalas) 6 kuud enne uuringusse lülitumist ja stabiilses annuses kogu uuringu vältel.

54. nädala tulemused (ACR20, totaalne van der Heijde modifitseeritud Sharp-skoor ja HAQ) on näidatud tabelis 3. Kliinilise vastuse kõrgem väärtus (ACR50 ja ACR70) oli jälgitav 30. ja 54. nädalal kõigis infliksimabi saanud rühmades võrreldes patsientidega, keda oli ravitud ainult metotreksaadiga.

Struktuursete liigesekahjustuste (erosioonid ja liigeseruumi kitsenemine) progressiooni määra vähenemine oli 54. nädalal jälgitav kõigis infliksimab-ravi rühmades (tabel 3).

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

Tabel 3
Mõju näitajatele ACR20; struktuurne liigesekahjustus ja füüsiline funktsioon 54. nädalal, ATTRACT

	Kontroll ^a	Infliksimab ^b				
		3 mg/kg 1 x 8 näd	3 mg/kg 1 x 4 näd	10 mg/kg 1 x 8 näd	10 mg/kg 1 x 4 näd	Kokku infliksimab ^b
Patsiendid ACR20 vastusega/ hinnatud patsiendid (%) ^c	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Koguskoor ^d (van der Heijde modifitseeritud Sharp skoor)						
Muutus algtasemest (keskmine ± SD ^e)	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Mediaan ^c (interkvartaalne vahe)	4,0 (0,5, 9,7)	0,5 (-1,5, 30)	0,1 (-2,5, 3,0)	0,5 (-1,5, 2,0)	-0,5 (-3,0, 1,5)	0,0 (-1,8, 2,0)
Patsiendid, kelle seisund pole halvenenud/ hinnatud patsiendid (%) ^c	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
HAQ muutus algtasemest aja jooksul ^e (hinnatud patsiendid)	87	86	85	87	81	339
Keskmine ± SD ^e	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 = kõik patsiendid aktiivse RA-ga vaatamata metotreksaatravile stabiilsete annustega 6 kuud enne uuringusse lülitamist. Uuringu vältel raviti neid samade annustega. Stabiilsetes annustes suukaudsete kortikosteroidide (≤ 10 mg päevas) ja/või MSPVAdesamaaegne kasutamine oli lubatud. Täiendavalt anti folaati.
- b kõik infliksimabi annused anti kombinatsioonis metotreksaadiga ja folaadiga ning mõne kortikosteroidi ja/või MSPVA-ga.
- c $p < 0,001$, iga infliksimabi rühma puhul vs. kontroll.
- d suuremad väärtused näitavad rohkem liigesekahjustusi.
- e HAQ = Tervise hindamise küsimustik (*Health Assessment Questionnaire*); suuremad väärtused näitavad väiksemat puuet.

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

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

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

Tabel 4
Mõju näitajatele ACR-N; struktuurne liigesekahjustus ja füüsiline funktsioon 54. nädalal, ASPIRE

	Platseebo + MTX	Infliksimab + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Kombineeritud
Randomiseeritud patsiendid	282	359	363	722
Protsentuaalne ACR skoori paranemine				
Keskmine $\pm$ SD ^a	24,8 $\pm$ 59,7	37,3 $\pm$ 52,8	42,0 $\pm$ 47,3	39,6 $\pm$ 50,1
Totaalse van der Heijde modifitseeritud Sharp skoori muutus algtasemest				
Keskmine $\pm$ SD ^a	3,70 $\pm$ 9,61	0,42 $\pm$ 5,82	0,51 $\pm$ 5,55	0,46 $\pm$ 5,68
Mediaan	0,43	0,00	0,00	0,00
HAQ paranemine algtasemega võrreldes ajavahemikus 30...54-nädalani ^c				
Keskmine $\pm$ SD ^d	0,68 $\pm$ 0,63	0,80 $\pm$ 0,65	0,88 $\pm$ 0,65	0,84 $\pm$ 0,65

a $p < 0,001$, iga infliksimabi rühma puhul vs. kontroll.

b suuremad väärtused näitavad rohkem liigesekahjustusi.

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

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

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

Crohni tõbi täiskasvanutel

Mõõduka kuni raske Crohni tõve aktiivse vormi induktsioonravi

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

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

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

Mõõduka kuni raske Crohni tõve aktiivse vormi säilitusravi täiskasvanutel

Infliksimabi korduvate infusioonide efektiivsust hinnati 1-aastases kliinilises uuringus (ACCENT I). 573 mõõduka kuni raske Crohni tõve aktiivse vormiga patsienti (CDAI $\geq 220 \leq 400$) sai nädalal 0 ühekordse infusiooni annusega 5 mg/kg. Vastavalt näidustuses määratletud populatsioonile (vt lõik 4.1), defineeriti uuringusse kaasatud 580-st patsiendist 178 (30,7%) kui raske haigusega

patsiendid (CDAI skoor > 300 ning kaasuvad kortikosteroidid ja/või immunosupressandid). 2. nädalal hinnati kõiki patsiente ravivastuse osas ning randomiseeriti ühte 3 ravirühmast: platseeborühm, 5 mg/kg säilitusravi rühm ning 10 mg/kg säilitusravi rühm. Kõik 3 rühma said korduva infusiooni nädalatel 2, 6 ja seejärel iga 8 nädala tagant.

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

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

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

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

a CDAI vähenemine $\geq 25\%$ ja ≥ 70 punkti.

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

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

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

Infliksimabi koos või ilma AZA-ta hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, aktiivse kontrolliga uuringus (SONIC) mõõduka kuni raske 508 Crohni tõve aktiivse vormiga täiskasvanul (CDAI ≥ 220 ≤ 450), kes olid varasemalt bioloogiliste ravimite või immunosupressantidega ravimata ja haiguse

kestvuse mediaaniga 2,3 aastat. Uuringu alguses said 27,4% patsientidest süsteemseid kortikosteroide, 14,2% patsientidest budesoniidi ja 54,3% patsientidest 5-ASA segusid. Patsiendid randomiseeriti ja nad said kas AZA-t monoterapiapiana, infliksimabi monoterapiapiana või infliksimabi ja AZA-t kombineeritud terapiapiana. Infliksimabi manustati annusena 5 mg/kg 0, 2., 6. nädalal ja seejärel iga 8 nädala tagant. AZA-t anti 2,5 mg/kg ööpäevas.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli kortikosteroidivaba kliiniline remissioon 26. nädalal, mida määratleti kui kliinilises remissioonis patsiendid (CDAI < 150), kes polnud vähemalt 3 nädalat võtnud suukaudseid süsteemseid kortikosteroide (prednisoon või samaväärse toimega) või budesoniidi annuses > 6 mg/ööpäev. Tulemusi vt tabel 6. 26. nädalal oli paranenud limaskestaga patsientide osakaal märgatavalt suurem rühmas, kus saadi infliksimabi ja AZA-t kombineeritud terapiapiana (43,9%, $p < 0,001$) ja rühmas, kus saadi infliksimabi monoterapiapiana (30,1%, $p = 0,023$), võrreldes rühmaga, kus saadi AZA-t monoterapiapiana (16,5%).

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

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

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

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

Fistulitega Crohni tõve aktiivse vormi induktioonravi

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

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

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

Fistulitega Crohni tõve aktiivse vormi säilitusravi

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

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

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

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

a eritist väljutavate fistulite hulga vähenemisega $\geq 50\%$ algväärtusest ≥ 4 nädala jooksul.

b eritist väljutavate fistulite puudumine.

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

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

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

Haavandiline koliit täiskasvanutel

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

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

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

a $p < 0,001$, igas infliksimabi ravirühmas vs. platseebo.

Infliksimabi efektiivsust 54. nädalaks hinnati ACT 1 uuringus.

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

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

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

Andmed patsientide kohta, kellel mis tahes ajahetkel 54 nädala jooksul pärast esimest infusiooni teostati kolektoomia, esitati koondanalüüsina ACT 1, ACT 2 ja nende laiend-uuringute põhjal. Kolektoomia teostati väiksemal hulgal patsientidel 5 mg/kg infliksimabi ravirühmas (28/242 või 11,6% [N.S.]) ja 10 mg/kg infliksimabi ravirühmas (18/242 või 7,4% [$p = 0,011$]) võrreldes platseeborühmaga (36/244; 14,8%).

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

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

Anküloseeriv spondüliit täiskasvanutel

Infliksimabi efektiivsust ja ohutust hinnati kahes mitmekeskeskuselises, topeltpimedas, platseebo-kontrolliga uuringus, mis viidi läbi aktiivse anküloseeriva spondüliidiga patsientidel (haiguse aktiivsuse skoor BASDAI [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*] ≥ 4 ja spinaalse valu skoor ≥ 4 skaalal 1–10).

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

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

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

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

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

Psoriaatiline artriit täiskasvanutel

Efektiivsust ja ohutust hinnati kahes multitsentrilises, topeltpimedas, platseebo-kontrolliga uuringus, mis viidi läbi aktiivse psoriaatilise artriidiga patsientidel.

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

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

Peamised efektiivsusnäitajad uuringust IMPACT ja IMPACT 2 on toodud allolevas tabelis 9:

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

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

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

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

b Põhineb patsientidel, kellel PASI $\geq 2,5$ algväärtusest uuringus IMPACT ja patsientidel, kellel BSA koos psoriaatilise naha hõlmatusega oli $\geq 3\%$ algväärtusest uuringus IMPACT 2.

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

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

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

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

Psoriaas täiskasvanutel

Infliksimabi tõhusust hinnati kahes mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas uuringus: SPIRIT ja EXPRESS. Mõlemas uuringus osalenud patsientidel esines naastuline psoriaas (Kehapinna [Body Surface Area, BSA] $\geq 10\%$ ja psoriaasipinna ning raskusastme indeksi [Psoriasis Area and Severity Index, PASI] skoor ≥ 12). Mõlema uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli algväärtusest $\geq 75\%$ paranenud PASI skoori paranemiseiga patsientide protsent kümnendaks nädalaks.

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

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

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

Tabel 10
Kokkuvõte PASI vastuse, PGA vastuse saavutamisest ning patsientide protsent, kellel olid kõik küüned puhtad 10., 24. ja 50. nädalal. EXPRESS.

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

a $p < 0,001$, iga infliksimabi ravirühma kohta võrreldes kontrolliga.

b $n = 292$.

c analüüs põhines patsientidel, kellel oli algväärtusena kūüne psoriaas (81,8% patsientidest). Keskmised NAPSI skoori algväärtused olid 4,6 infliksimabi ja 4,3 platseebo rühmas.

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

Lapsed

Crohni tõbi lastel (6...17-aastased)

REACH-uuringus said 112 mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega (mediaanne laste CDAI 40) patsienti (6...17-aastased, mediaanne vanus 13,0 aastat), kellel tavapärase raviga ei saadud küllaldast ravivastust, nädalatel 0, 2 ja 6 infliksimabi 5 mg/kg. Kõik patsiendid pidid saama stabiilsetes annustes 6-MP-d, AZA-t või MTX-i (35% said ravi alustamisel ka kortikosteroide). Patsiendid, kellel uurija täheldas 10. nädalal kliinilist ravivastust, randomiseeriti uuringusse ja nad said säilitusravina kas 8 või 12 nädala järel 5 mg/kg infliksimabi. Kui ravivastus säilitusravi ajal kadus, lubati suurendada annust (10 mg/kg) ja/või lühendada annustamisintervalli (8 nädalani). Seda kasutati kolmekümne kahe (32) uuringus osalenud lapse puhul (9 patsienti 8-nädalase annustamisintervalliga ja 23 patsienti 12-nädalase annustamisintervalliga säilitusravi rühmas). Nendest patsientidest saadi pärast raviskeemi muutust kliiniline ravivastus kahekümne neljal patsiendil (75,0%). Patsientide hulk, kellel 10. nädalal saadi kliiniline vastus, oli 88,4% (99/112). Patsientide hulk, kellel 10. nädalal saavutati kliiniline remissioon, oli 58,9% (66/112). 30. nädalal oli kliinilise remissiooni saavutanud patsientide hulk 8-nädalase annustamisintervalliga säilitusravi rühmas (59,6%, 31/52) suurem kui 12-nädalase annustamisintervalliga rühmas (35,3%, 18/51, $p = 0,013$). 54. nädalal olid need näitajad vastavalt 8- ja 12-nädalase annustamisintervalliga säilitusravi rühmades 55,8% (29/52) ja 23,5% (12/51) ($p < 0,001$).

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

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

Haavandiline koliit lastel (6...17-aastased)

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

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

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

54. nädalal olid kliinilise remissiooni PUCAI skoori järgi saavutanud 38% patsientidest (8/21) säilitusravi rühmas, kes said ravi iga 8 nädala järel, ja 18% patsientidest (4/22) säilitusravi rühmas, kes said ravi iga 12 nädala järel. Patsientidest, kes said uuringu alguses kortikosteroide, saavutasid remissiooni ega võtnud 54. nädalal kortikosteroide 38,5% (5/13) säilitusravi rühmas, kes said ravi iga 8 nädala järel, ja 0% patsientidest (0/13) säilitusravi rühmas, kes said ravi iga 12 nädala järel.

Selles uuringus kuulus rohkem patsiente vanuserühma 12...17 eluaastat kui vanuserühma 6...11 eluaastat (45/60 vs. 15/60). Kuigi mõlemas alarühmas oli liiga väike arv patsiente, et saaks teha kindlaid järeldusi vanuse ja ravi tõhususe seose kohta, oli nooremas vanuserühmas suurem osakaal

patsiente kui vanemas rühmas, kelle puhul pidi annust suurendama või ravi ebapiisava tõhususe pärast katkestama.

Teised näidustused lastel

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

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

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

Lapsed

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Infliksimab reageerib ainult inimese ja šimpansi, mitte teiste liikide TNF_α -ga. Seetõttu on traditsioonilised mittekliinilised andmed ohutuse kohta infliksimabi puhul vähesed. Hiirtega tehtud arengutoksilisuse uuringutes, kus kasutati analoogilist hiire TNF_α funktsionaalset aktiivsust selektiivselt inhibeerivaid antikehi, ei täheldatud ravi toksilisust emasloomale, embrüotoksilisust ega teratogeensust. Fertiilsuse ja üldise paljunemisfunktsiooni uuringutes vähenes analoogse antikeha manustamise järgselt tiinete hiirte hulk. Ei ole teada, kas antud efekt tekkis mõjust isastele ja/või emastele isenditele. Hiirte 6 kuu pikkuses korduvtoksilisuse uuringus, kus kasutati samu analoogilisi hiire TNF_α vastaseid antikehi, täheldati mõnedel ravi saanud isasloomadel kristallilise sedimendi teket silmaläätse kapslile. Patsientidele ei ole tehtud spetsiifilisi oftalmoloogilisi läbivaatusi, et uurida antud nähtuse esinemist inimestel.

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Sahharoos
Polüsorbaat 80 (E433)
Naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat
Dinaatriumfosfaatdihüdraat

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Enne manustamiskõlblikuks muutmist

5 aastat temperatuuril 2 °C...8 °C.

Ületamata algset kõlblikkusaega, võib Inflectra't hoida temperatuuril kuni 25 °C ühekordselt kuni 6 kuu jooksul. Uus kõlblikkusaeg tuleb kirjutada karbile. Pärast külmkapist eemaldamist ei tohi Inflectra't külmkappi tagasi panna.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

Lahjendatud lahuse kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 60 päeva jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C ning lisaks sellele pärast külmkapist väljavõtmist 24 tunni jooksul temperatuuril 25 °C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb infusioonilahus manustada kohe. Ravimi säilitusaja ja -tingimuste eest vastutab kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

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

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist viaal, millel on (butüül)kummist kork ja eemaldatava nõõpkattega alumiiniumümbris.

Pakendis on 1, 2, 3, 4, 5 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

1. Vajalik annus ja vajaminevate Inflectra viaalide hulk tuleb välja arvutada. Iga Inflectra viaal sisaldab 100 mg infliksimabi. Kasutamiskõlblikkus Inflectra-lahuse kogumaht tuleb välja arvutada.
2. Iga Inflectra viaali sisu tuleb aseptilistes tingimustes manustamiskõlblikuks muuta 10 ml süstevees, kasutades selleks 21 G (0,8 mm) või peenema nõelaga süstalt. Viaali kaitse tuleb eemaldada ja kork 70%-lise alkoholiga niisutatud lapiga puhtaks pühkida. Nõel tuleb läbi viaali kummikorgi keskosa suruda ja süstevee juga vastu viaali klaasseina juhtida. Lahust tuleb viaali õrnalt keerutades liigutada, et pulber lahustuks. Pikaajalist ja jõulist raputamist tuleb vältida. VIAALI EI TOHI LOKSUTADA! Manustamiskõlblikuks muutmise käigus võib lahuses moodustuda vaht. Valmistatud lahusel tuleb lasta 5 minutit seista. Lahus peab olema värvitu või helekollakas ja opalestseeruv. Kuna infliksimab on valk, võivad lahuses moodustuda mõned väikesed läbipaistvad osakesed. Lahust ei tohi kasutada, kui on märgata hägustumist, värvuse muutumist või võõrkehi.
3. Kogu manustamiskõlblikuks muudetud Inflectra-lahus tuleb lahjendada 250 ml-s 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahuses. Ärges lahjendada manustamiskõlblikuks muudetud Inflectra lahust ühegi teise lahusega. Lahjendamiseks tuleb esmalt eemaldada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi sisaldavast 250 ml-st klaaspudelist või infusioonikotist Inflectra-lahusega võrdne maht naatriumkloriidi lahust. Vajalik kogus manustamiskõlblikuks muudetud Inflectra-lahust tuleb aeglaselt 250 ml infusioonipudelisse või –kotti lisada ning ettevaatlikult segada. Suuremate kui 250 ml koguste jaoks kasutage suuremat infusioonikotti (nt 500 ml, 1000 ml) või kasutage mitut 250 ml infusioonikotti, et tagada infusioonilahuse kontsentratsiooni püsimine alla 4 mg/ml. Kui ravimit on pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist hoitud külmkapis, siis tuleb see 3 tundi varem külmkapist välja võtta ja lasta soojeneda toatemperatuurini (25 °C), enne kui võib alustada punktiga 4 (infusioon). Säilitamine kauem kui 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C kehtib üksnes infusioonikotis Inflectra ettevalmistamisel.
4. Lahus tuleb infundeerida perioodi jooksul, mis ei tohi olla lühem soovituslikust infusiooniajast (vt lõik 4.2). Preparaadi manustamiseks tohib kasutada ainult steriilset, mittepürogeenset, madala valgusiduvusega filtrit (poori suurus 1,2 µm või väiksem). Kuna preparaadis ei ole säilitusaineid, on soovitatav alustada infusioonilahuse manustamist võimalikult ruttu, hiljemalt 3 tunni jooksul manustamiskõlblikuks muutmise hetkest. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitusaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmise/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes (vt lõik 6.3 eespool). Järele jäänud infusioonilahust ei tohi säilitada järgmiseks kasutamiskorraks.
5. Enne ravimi manustamist tuleb Inflectra't visuaalselt kontrollida, et ei esineks tahkeid osakesi ja värvuse muutusi. Lahust ei tohi kasutada kui on märgata hägustumist, värvuse muutumist või muid võõrkehi.
6. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/854/001

EU/1/13/854/002

EU/1/13/854/003

EU/1/13/854/004

EU/1/13/854/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10. september 2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. juuni 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

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

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootjate nimed ja aadressid

CELLTRION Inc.
23 Academy-ro,
Yeonsu-gu, Incheon, 22014
Korea Vabariik

CELLTRION Inc. (Plant II, CLT2)
20 Academy-ro 51 beon-gil,
Yeonsu-gu, Incheon, 22014
Korea Vabariik

Lonza Biologics Tuas Pte Ltd
35 Tuas South Avenue 6,
Singapur 637377,
Singapur

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Hospira Zagreb d.o.o.
Prudnička cesta 60
10291 Prigorje Brdovečko
Horvaatia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

Perioodilised ohutusaruanded

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

Riski minimeerimise lisameetmed

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

Patsiendi meeldetuletuskaardil peavad olema järgmised põhipunktid.

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Inflectra 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
influximabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 100 mg infliksimabi.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml lahust 10 mg infliksimabi.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, polüsorbaat 80, naatriumdivesinikfosfaatmonohüdraat ja dinaatriumfosfaatdihüdraat.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

1 viaal
2 viaali
3 viaali
4 viaali
5 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.

Enne kasutamist muuta manustamiskõlblikuks ja lahjendada.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kõlblik kuni, säilitamisel väljaspool külmkappi: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Võib hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) ühekordselt kuni 6 kuu jooksul, ületamata algset kõlblikkusaega.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/854/001 1 viaal
EU/1/13/854/002 2 viaali
EU/1/13/854/003 3 viaali
EU/1/13/854/004 4 viaali
EU/1/13/854/005 5 viaali

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

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

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Inflectra 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
infliximabum
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Intravenosseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg

6. MUU

Inflectra 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber infliksimab Patsiendi meeldetuletuskaart Näidake seda kaarti kõikidele teid ravivatele arstidele. See patsiendi meeldetuletuskaart sisaldab olulist ohutusalast informatsiooni, mida te peate silmas pidama enne Inflectra-ravi ja ka kogu ravi vältel. Patsiendi nimi: Arsti nimi: Arsti telefoninumber: Uue kaardi kasutuselevõtmisel hoidke praegust kaarti alles 4 kuud pärast Inflectra viimast annust, et saaksite seda vajadusel vaadata. Palun märkige kindlasti üles ravimi nimetus ja partii number. Lugege palun hoolikalt Inflectra „Pakendi infolehte” enne, kui te hakkate seda ravimit kasutama. Inflectra ravi alguse kuupäev: Praegused manustamised: On oluline, et teie ja teie arst märgiksite üles ravimi nime ja partii numbri. Ravimi nimi: Partii number: Paluge oma arstil siia kirja panna viimas(t)e tuberkuloosi (TB) uuringu(te) tüüp ja kuupäev: <table border="0"> <tr> <td>Test</td> <td>Test</td> </tr> <tr> <td>Kuupäev</td> <td>Kuupäev</td> </tr> <tr> <td>Tulemus:</td> <td>Tulemus:</td> </tr> </table> Alati, kui te lähete mis tahes arsti juurde, võtke palun kindlasti kaasa ka nimekiri kõigist teistest ravimitest, mida te kasutate. Allergiate loetelu: Teiste ravimite loetelu:	Test	Test	Kuupäev	Kuupäev	Tulemus:	Tulemus:	Infektsioonid Enne ravi Inflectra’ga - Rääkige oma arstile, kui teil on infektsioon, isegi kui see on väga väike. - Väga tähtis on informeerida arsti, kui teil on kunagi olnud tuberkuloos või kui te olete olnud lähedases kontaktis inimesega, kellel on olnud tuberkuloos. Teie arst kontrollib teid, et näha, kas teil on tuberkuloos. Paluge oma arsti kirjutada kaardile üles teie viimas(t)e tuberkuloosi uuringu(te) tüüp ja kuupäev. - Rääkige oma arstile, kui teil on B-hepatiit või kui te teate või kahtlustate, et te olete B-hepatiidi viiruse kandja. Ravi ajal Inflectra’ga - Teatage viivitamatult oma arstile, kui teil on infektsiooni nähud. Nähtude hulka kuuluvad palavik, väsimuse tunne, (pidev) köha, hingeldus, kehakaalu langus, öine higistamine, kõhulahtisus, haavad, probleemid hammastega, põletav tunne urineerimisel või gripitaolised nähud. Rasedus, imetamine ja vaksineerimine - Juhul, kui olete raseduse ajal saanud Inflectra’t või kui te imetate, on oluline, et mainiksite seda oma lapse arstile enne, kui laps mõne vaktsiini saab. Teie laps ei tohi saada elusvaktsiini, nt BCG-d (kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks) 12 kuu jooksul pärast sündi ega sel ajal, kui te teda imetate, välja arvatud juhul, kui teie lapse arst soovib teisiti. Kandke seda kaarti kaasas 4 kuu jooksul pärast Inflectra viimase annuse manustamist ja raseduse korral 12 kuud pärast lapse sündi. Kõrvaltoimed võivad tekkida kaua aega pärast viimast annust.
Test	Test						
Kuupäev	Kuupäev						
Tulemus:	Tulemus:						

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Inflectra 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber infliksimab (*Infliximabum*)

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

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Teie arst annab teile lisaks patsiendi meeldetuletuskaardi, mis sisaldab olulist ohutusala informatsiooni, mida te peate silmas pidama enne Inflectra-ravi ja kogu ravi vältel.
- Uue kaardi kasutusele võtmisel hoidke praegust kaarti alles 4 kuud pärast Inflectra viimast annust, et saaksite seda vajadusel vaadata.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Inflectra ja milleks seda kasutatakse

Inflectra sisaldab toimeainet infliksimabi, mis pärineb inimesest ja hiirest. Infliksimab on monoklonaalne antikeha - teatud tüüpi valk, mis seondub organismis kindla sihtkohaga, mis kannab nime TNF-alfa (tuumorinekroosifaktor alfa).

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

- reumatoidartriit
- psoriaatiline artriit
- anküloseeriv spondüliit (Bechterew' tõbi)
- psoriaas

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

- Crohni tõve korral
- haavandilise koliidi korral

Inflectra toime avaldub selektiivses seondumises TNF-alfaga (tuumorinekroosifaktor alfa) ja selle mõju pärssimises. TNF-alfa osaleb organismi põletikulistes protsessides, mistõttu võib selle blokeerimine vähendada teie organismis põletikku.

Reumatoidartriit

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

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

Psoriaatiline artriit

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

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

Anküloseeriv spondüliit (Bechterew' tõbi)

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

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

Psoriaas

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

Haavandiline koliit

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

Crohni tõbi

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

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

2. Mida on vaja teada enne Inflectra kasutamist

Teile ei tohi Inflectra't manustada, kui

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

Ärge kasutage Inflectra't, kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta. Kui te ei ole kindel, pidage nõu oma arstiga, enne kui teile manustatakse Inflectra't.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Inflectra-ravi või selle ajal pidage nõu oma arstiga, kui teil on:

Varem ravi saanud infliksimabi sisaldava ravimiga

- Teatage oma arstile, kui te olete minevikus saanud ravi infliksimabi sisaldava ravimiga ja alustate nüüd uuesti Inflectra-ravi.
- Kui teie infliksimab-ravis on olnud enam kui 16-nädalane vaheaeg, on ravi uuesti alustamisel suurem allergiliste reaktsioonide tekkimise risk.

Infektsioonid

- Enne kui teile manustatakse Inflectra't, teatage oma arstile, kui teil on infektsioon, isegi kui see on väga väike.
- Enne kui teile manustatakse Inflectra't, teatage oma arstile, kui te olete kunagi elanud või reisinud piirkonnas, kus sellised infektsioonid nagu histoplasmoos, koktsidioidmükooos või blastomükooos on sagedased. Need infektsioonid on põhjustatud spetsiifilist tüüpi seentest, mis võivad avaldada mõju kopsudele või teie teistele kehaosadele.
- Te võite kergemini nakatuda infektsioonidesse, kui teid ravitakse Inflectra'ga. Kui olete 65-aastane või vanem, on teie risk suurem.
- Need infektsioonid võivad olla tõsised ning nende hulka võivad kuuluda tuberkuloos, viiruste, seente, bakterite või muude keskkonnas leiduvate organismide poolt põhjustatud infektsioonid ning sepsis, mis võib olla eluohtlik.
- Teatage kohe oma arstile, kui teil tekivad Inflectra-ravi jooksul infektsiooninähtud. Nähtude hulka kuuluvad palavik, köha, gripitaolised nähud, halb enesetunne, punane või kuum nahk, haavad või probleemid hammastega. Teie arst võib soovitada Inflectra-ravi ajutiselt lõpetada.

Tuberkuloos

- Väga tähtis on, et teatate oma arstile, kui teil on kunagi olnud tuberkuloos või kui te olete olnud lähedases kontaktis inimesega, kellel on või on olnud tuberkuloos.
- Teie arst kontrollib teid, et näha, kas teil on tuberkuloos. Infliksimabiga ravitud patsientidel on teatatud tuberkuloosi juhtudest, isegi patsientidel, keda on juba ravitud tuberkuloosiravimitega. Teie arst paneb need testid teie patsiendi meeldetuletuskaardile kirja.
- Kui teie arst leiab, et teil on risk haigestuda tuberkuloosi, võidakse teid ravida tuberkuloosiravimitega, enne kui teile manustatakse Inflectra't.
- Teatage kohe oma arstile, kui teil tekivad tuberkuloosi nähud Inflectra-ravi ajal. Nähtude hulka kuuluvad pidev köha, kehakaalu langus, väsimuse tunne, palavik, öine higistamine.

B-hepatiidi viirus

- Enne kui teile manustatakse Inflectra't, teatage oma arstile, kui te olete B-hepatiidi viiruse kandja või kui teil on kunagi olnud B-hepatiit.
- Teatage oma arstile, kui te arvate, et teil võib olla risk nakatuda B-hepatiidi viirusesse.
- Teie arst peab teid kontrollima B-hepatiidi viiruse suhtes.
- Ravi TNF-blokaatoritega, nagu Inflectra, võib reaktiveerida B-hepatiidi viiruse patsientidel, kes on selle viiruse kandjad. See võib mõnedel juhtudel olla eluohtlik.
- Kui teil tekib B-hepatiidi reaktivatsioon, peab teie arst võib-olla ravi lõpetama ja võib teile anda ravimeid, näiteks tõhusaid viirusvastaseid ravimeid koos toetava raviga.

Südamehaigused

- Teatage oma arstile, kui teil on mõni südamehaigus, nagu kerge südamepuudulikkus.
- Teie arst soovib teie südant hoolikalt jälgida.
- Teatage kohe oma arstile, kui teil tekivad uued südamepuudulikkuse nähud või olemasolevate nähtude halvenemine Inflectra-ravi ajal. Nähtude hulka kuuluvad hingeldus või jalgade paistetus.

Vähk ja lümfoom

- Enne kui teile manustatakse Inflectra't, teatage oma arstile, kui teil on või on kunagi olnud lümfoom (üks verevähi tüüp) või mis tahes muud tüüpi vähk.
- Patsientidel, kellel on raske reumatoidartriit ja kellel see haigus on olnud pikka aega, võib olla suurem risk lümfoomi tekkeks.
- Lastel ja täiskasvanutel, kes kasutavad Inflectra't, võib olla suurenenud risk lümfoomi või muu vähi tekkeks.

- Mõnedel patsientidel, kes on saanud TNF-blokaatoreid, sh infliksimabi, on tekkinud harva esinev vähi tüüp, mida nimetatakse hepatospleeniliseks T-rakuliseks lümfoomiks. Enamik nendest patsientidest olid teismelised poisid või noormehed ning suuremal osal nendest esines Crohni tõbi või haavandiline koliit. Seda tüüpi vähk on tavaliselt lõppenud surmaga. Peaaegu kõik need patsiendid olid lisaks TNF-blokaatoritele saanud ravimeid, mis sisaldavad asatiopriini või merkaptopuriini.
- Mõnedel patsientidel, keda on ravitud infliksimabiga, on tekkinud teatud tüüpi nahavähke. Teatage oma arstile, kui ravi ajal või pärast seda tekivad nahaga seotud mis tahes muutused või kui nahal esineb vohandeid.
- Mõnel naisel, kes on reumatoidartriidi tõttu saanud ravi infliksimabiga, on tekkinud emakakaelavähk. Naistel, sh üle 60 aasta vanustel naistel, kes võtavad Inflectra't, võib arst soovitada käia regulaarselt emakakaelavähi sõeluuringutel.

Kopsuhaigus või krooniline suitsetamine

- Enne kui teile manustatakse Inflectra't, teatage oma arstile, kui teil on kopsuhaigus, mida nimetatakse krooniliseks obstruktiivseks kopsuhaiguseks (KOK), või kui te olete krooniline suitsetaja.
- Patsientidel, kellel on KOK ja patsientidel, kes on kroonilised suitsetajad, võib Inflectra kasutamisega olla suurenenud kasvaja tekkerisk.

Närvisüsteemi haigus

- Enne kui teile manustatakse Inflectra't, teatage oma arstile, kui teil on või on kunagi olnud probleem, mis mõjutab teie närvisüsteemi. Siia kuuluvad hulgiskleroos, Guillan-Barré sündroom, kui teil on krampihood või teil on diagnoositud optiline neuuriit.

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

Ebatavalised naha uurised

- Teatage oma arstile, kui teil on nahas mis tahes ebatavalised uuriseid (fistulid), enne kui teile manustatakse Inflectra't.

Vaktsineerimised

- Teatage oma arstile, kui teid on hiljuti vaktsineeritud või teil plaanitakse seda teha.
- Enne Inflectra-ravi peavad teile olema tehtud soovitatavad vaktsineerimised. Te võite Inflectra-ravi ajal saada teatud vaktsiine, kuid te ei tohi saada Inflectra kasutamise ajal elusvaktsiine (vaktsiinid, mis sisaldavad elavat, kuid nõrgestatud nakkusetekitajat), sest need võivad põhjustada infektsioone.
- Kui te saite raseduse ajal Inflectra't, võib ka teie lapsel esimesel eluaastal esineda kõrge risk infektsiooni tekkeks elusvaktsiini manustamise tagajärjel. On oluline, et te teatate oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma Inflectra kasutamisest, et nad saaksid otsustada, millal tohib teie last vaktsineerida, sh elusvaktsiinidega nagu BCG-vaktsiin (kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks).
- Kui te imetate, on tähtis rääkida oma lapse arstile ja teistele tervishoiutöötajatele, et te kasutate Inflectra't, enne kui teie lapsele manustatakse mis tahes vaktsiini. Lisateavet vt lõigust „Rasedus ja imetamine“.

Terapeutilised nakkusetekitajad

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

Kirurgilised operatsioonid või hambaraviprotseduurid

- Teatage oma arstile, kui teil on plaanis mis tahes kirurgilised operatsioonid või hambaraviprotseduurid.
- Teatage oma kirurgile või hambaarstile, et te saate ravi Inflectra'ga, näidates talle oma patsiendi meeldetuletuskaarti.

Maksaprobleemid

- Mõnedel infliksimabi saanud patsientidel tekkisid tõsised maksaprobleemid.
- Teatage kohe oma arstile, kui teil tekivad Inflectra-ravi ajal maksaprobleemide sümptomid. Nähud on muu hulgas naha ja silmade kollasus, tumepruuni värvusega uriin, valu või turse paremal ülakõhus, liigesevalu, nahalööbed või palavik.

Vererakkude vähesus

- Mõnedel infliksimabi saavatel patsientidel ei pruugi organism toota piisavalt vererakke, mis aitavad võidelda infektsioonidega või mis aitavad peatada verejooksu.
- Teatage kohe oma arstile, kui teil tekivad Inflectra-ravi ajal sümptomid, mis viitavad vererakkude vähesusele. Nähud on muu hulgas palavik, mis ei lähe üle, kergesti tekkivad veritsused või verevalumid, väikesed punased või lillakad täpid, mis on tingitud nahaalusest veritsusest, või kahvatu jume.

Immuunsüsteemi häire

- Mõnedel infliksimabi saavatel patsientidel on tekkinud sümptomid, mis viitavad luupuse nimelisele immuunsüsteemi haigusele.
- Teatage kohe oma arstile, kui teil tekivad Inflectra-ravi ajal luupuse sümptomid. Nähud on muu hulgas liigesevalu või lööve põskedel või käsivartel, mis on tundlik päikesevalguse suhtes.

Lapsed ja noorukid

Eelnev info kehtib ka laste ja noorukite puhul. Lisaks:

- Mõnedel TNF-i blokeerivaid ravimeid, nagu infliksimab, saanud lastel ja noorukitel esines vähi juhtusid, sealhulgas ebatavalist tüüpi, mis mõnel korral lõppesid surmaga.
- Infliksimabi saanud lastel tekkis infektsioone sagedamini kui täiskasvanutel.
- Lastel peavad soovitatavad vaksineerimised olema teostatud enne ravi alustamist Inflectra'ga. Lapsed võivad Inflectra-ravi ajal saada teatud vaktsiine, kuid nad ei tohi saada Inflectra kasutamise ajal elusvaktsiine.

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

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülaltoodust kehtib teie kohta, pidage nõu oma arstiga, enne kui teile Inflectra't manustatakse.

Muud ravimid ja Inflectra

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

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud mis tahes teisi ravimeid Crohni tõve, haavandilise koliidi, reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artriidi või psoriaasi ravimiseks või ilma retseptita ostetud ravimeid, nagu vitamiine ja taimseid ravimeid.

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

- Ravimid, mis mõjutavad teie immuunsüsteemi.
- Kineret (sisaldab anakinrat). Inflectra't ja Kineret'i ei tohi koos kasutada.
- Orenzia (sisaldab abatasepti). Inflectra't ja Orenzia't ei tohi koos kasutada.

Inflectra kasutamise ajal ei tohi te saada elusvaktsiine. Kui kasutasite Inflectra't raseduse ajal või kui te saate Inflectra't imetamise ajal, teatage sellest oma lapse arstile ja teistele teie lapsega tegelevatele tervishoiutöötajatele enne, kui laps saab mõne vaktsiini.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülaltoodust kehtib teie kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga enne Inflectra kasutamist.

Rasedus, imetamine ja viljakus

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Inflectra ei mõjuta tõenäoliselt teie autojuhtimise või tööriistade või masinate käsitlemise võimet. Ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu või masinaid, kui te tunnete pärast Inflectra saamist väsimust, pearinglust või tunnete ennast halvasti.

Inflectra sisaldab naatriumi

Inflectra sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuse kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”. Kuid enne Inflectra manustamist segatakse see naatriumi sisaldava lahusega. Pidage nõu oma arstiga, kui olete madala naatriumisaldusega dieedil.

Inflectra sisaldab polüsorbaat 80-t

Inflectra sisaldab 0,5 mg polüsorbaat 80-t ühes viaalis, mis vastab 0,05 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Inflectra't manustatakse

Kui palju Inflectra't manustatakse

- Arst otsustab teie annuse ja selle, kui sageli teile Inflectra't manustatakse. See sõltub teie haigusest, kehakaalust ja sellest, kui hästi teie haigus allub Inflectra'le.
- Allpool olev tabel näitab, kui sageli teile seda ravimit pärast esimest annust antakse.

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

Reumatoidartriit

Tavaline annus on 3 mg iga kg kehakaalu kohta.

Psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit (Bechterevi tõbi), psoriaas, haavandiline koliit ja Crohni tõbi

Tavaline annus on 5 mg iga kg kehakaalu kohta.

Kuidas Inflectra't manustatakse

- Inflectra't manustatakse teile arsti või meditsiiniõe poolt haiglas või kliinikus.
- Teie arst või meditsiiniõe valmistavad ravimi infusiooniks ette.
- Ravimit manustatakse infusioonina (tilgutades) (2 tunni jooksul) ühte teie veenidest, milleks tavaliselt kasutatakse teie käsivart. Pärast kolmandat ravi võib teie arst otsustada teile Inflectra annuse manustada 1 tunni jooksul.
- Teid jälgitakse sel ajal, kui teile Inflectra't manustatakse ja ka 1...2 tunni jooksul pärast seda.

Kasutamine lastel ja noorukitel

Lastel (6-aastased ja vanemad), kellel ravitakse Crohni tõbe või haavandilist koliiti, on soovitatav annus sama mis täiskasvanutel.

Kui teile manustatakse liiga palju Inflectra't

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

Kui te unustate või jätate Inflectra-infusiooni vahele

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

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Teatage kohe oma arstile, kui te märkate midagi järgnevast:

- **Allergilise reaktsiooni nähud**, nagu näo, huulte, suu või kõri turse, mis võib põhjustada ka neelamis- või hingamisraskusi, nahalööve, nõgeslööve, käte, jalgade või pahklude turse. Mõned neist kõrvaltoimetest võivad olla tõsised või eluohtlikud. Allergiline reaktsioon võib toimuda 2 tunni jooksul alates teie infusioonist või hiljem. Muude kuni 12 päeva pärast teie infusiooni tekkida võivate allergiliste kõrvaltoimete nähtude hulka kuuluvad valu lihastes, palavik, liigesevalu või valu lõualuus, kurguvalu või peavalu.
- **Südamehaiguse nähud**, nagu ebamugavustunne või valu rinnus, valu käsivarres, kõhuvalu, hingeldus, ärevus, joobnud tunne, pearinglus, minestus, higistamine, iiveldus, oksendamine, südamepekslemine või värisemine rinnus, kiire või aeglane südamelöögisagedus ja jalgade turse.
- **Infektsiooni nähud (sealhulgas tuberkuloos)**, nagu palavik, väsimuse tunne, köha, mis võib olla püsiv, hingeldus, gripitaolised sümptomid, kehakaalu langus, öine higistamine, kõhulahtisus, haavad, mäda kogunemine sooles või päraku ümbruses (abstsess), probleemid hammastega või põletav tunne urineerimisel.
- **Võimalikud vähktõve tunnused**, sh näiteks (loetelu ei ole ammendav) lümfisõlmede turse,

kehakaalu langus, palavik, ebatavalised nahasõlmekehed, sünnimärkide või naha värvuse muutused või ebatavaline veritsus tupest.

- **Kopsuhaiguse nähud**, nagu köhimine, hingamisraskused või pitsitustunne rinnus.
- **Närvisüsteemi haiguse nähud (sh silmaprobleemid)**, nagu insuldi nähud (järsku tekkiv tuimus või nõrkus näos, käes või jalgas, eriti ühel kehapoolel; järsku tekkiv segasus, kõne- või arusaamise raskused; nägemishäired ühes või mõlemas silmas; raskused kõndimisel, pearinglus, tasakaalu või koordineerimise kadu või tugev peavalu), krampid, mis tahes kehaosa kihelustunne/tuimus või käte või jalgade nõrkus, silmanägemise muutused, nagu kahepärasus või muud silmaprobleemid.
- **Maksahaiguse nähud** (sh B-hepatiidi infektsioon, kui teil on varem olnud B-hepatiit), nagu silmade või naha kollasus, tumepruuni värvusega uriin, valu või turse paremal ülakõhus, liigesevalu, nahalööbed või palavik.
- **Immuunsüsteemi häire nähud**, nagu liigesevalu või lööve põskedel või kätel, mis on tundlik päikesevalguse suhtes (luupus), või kõha, hingeldus, palavik või nahalööve (sarkoidoos).
- **Verepildi muutuse nähud**, nagu pidev palavik, kergem verejooksu või sinikate teke, väikesed punased või lillakad täpid, mis on tingitud nahaalusest veritsusest, või kahvatus.
- **Tõsiste nahaprobleemide nähud**, nagu kehatüvel esinevad punakad märklaualaadsed täpid või ringjad laigud, mille keskel on tihti vill; naha irdumine ja ketendus (koorimine) suurtel aladel; haavandid suus, kurgus, ninas, suguelunditel ja silmades või väikesed mädasisaldusega punnid, mis võivad levida üle kogu keha. Nende nahareaktsioonidega võib kaasneda palavik.

Teatage kohe oma arstile, kui te märkate midagi ülaltoodust.

Inflectra kasutamisel on esinenud järgmised kõrvaltoimed.

Väga sage: võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st

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

Sage: võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st

- muutused maksa töös, maksaensüümide aktiivsuse tõus (kajastuvad vereproovides)
- kopsu- või rindkere infektsioonid, nagu bronhiit või kopsupõletik
- raske või valulik hingamine, valu rinnus
- verejooks maos või sooltes, kõhulahtisus, seedehäire, kõrvetised, kõhukinnisus
- nõgestõve tüüpi lööve (nõgeslööve), sügelev lööve või nahakuivus
- tasakaaluprobleemid või pearinglus
- palavik, suurenenud higistamine
- vereringeprobleemid, nagu madal või kõrge vererõhk
- sinikate teke, kuumahood või ninaverejooks; soe, punane nahk (punetus)
- väsimuse või nõrkuse tunne
- bakteriaalsed nakkused, nagu veremürgitus, mädapaise või nahapõletik (tselluliit)
- naha seeninfektsioon
- vereprobleemid, nagu kehvrerisus või madal valgete vereliblede arv
- paistes lümfisõlmed
- depressioon, uneprobleemid
- silmaprobleemid, sh punetavad silmad ja põletikud
- kiire südame löögisagedus (tahhükardia) või südamekloppimine
- valu liigestes, lihastes või seljas
- kuseteede põletik
- psoriaas (ehk soomussammaspool), nahaprobleemid, nagu nt ekseem ja juuste kadu
- süstekoha reaktsioonid, nagu valu, turse, punetus või sügelus

- külmavärinad, vedeliku kogunemine naha alla, mis põhjustab turset
- tuimus või kihelustunne.

Aeg-ajalt: võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st

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

Harv: võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st

- verevähi tüüp (lümfoom)
- teie veri ei varusta teie organismi piisavalt hapnikuga, vereringeprobleemid, nagu veresoonte ahenemine
- ajukelme põletik (meningiit)
- infektsioonid nõrgenenud immuunsüsteemi tõttu
- B-hepatiidi infektsioon, kui teil on minevikus olnud B-hepatiit
- maksapõletik, mis on tekkinud immuunsüsteemi probleemi tõttu (autoimmuunne hepatiit)
- maksaprobleem, mis põhjustab naha või silmade kollasust (kollatõbi)
- ebataoline koeturse või -kasv
- tõsine allergiline reaktsioon, mis võib põhjustada teadvusekaotust ning mis võib olla eluohtlik (anafülaktiline šokk)
- väikeste veresoonte turse (vaskuliit)
- immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (nagu sarkoidoos)
- immuunrakkude kogumid, mis on tingitud põletikulisest vastusreaktsioonist (granulomatoossed kolded)
- huvi või emotsiooni puudus
- tõsised nahaprobleemid, nagu toksiline epidermaalnekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom ja äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos
- teised nahaprobleemid, nagu multiformne erüteem, villid ja naha irdumine või mädakolded (furunkuloos)

- tõsised närvisüsteemi häired, nagu transversaalskleroos, hulgiskleroosi sarnane haigus, nägemisnärvipõletik või Guillain-Barré sündroom
- silmapõletik, mis võib põhjustada muutusi nägemises, sh pimedaks jäämist
- vedeliku kogunemine südamepaunas (perikardiefusioon)
- tõsised kopsuprobleemid (nagu interstitsiaalne kopsuhaigus)
- melanoom (üks nahavähi tüüp)
- emakakaelavähk
- vererakkude vähesus, sh tõsiselt langenud valgevereliblede arv
- väikesed punased või lillakad täpid, mis on tingitud nahaalusest veritsusest
- lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakasvilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel)
- kõrvalekalded immuunsüsteemi töös osaleva verevalgu (komplementi faktor) väärtustes

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

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

Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

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

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Inflectra't säilitada

Inflectra't säilitatakse üldiselt haiglas või kliinikus tervishoiutöötajate poolt. Säilitamistingimused, juhul, kui te peaksite neid vajama, on järgmised:

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „EXP“.
- Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

- Seda ravimit võib hoida ka ühekordselt kuni 6 kuu jooksul originaalpakendis väljaspool külmkapi temperatuuril kuni 25 °C, ületamata algset kõlblikkusaega. Sellisel juhul ei tohi ravimit enam külmkapi tagasi panna. Kirjutage uus kõlblikkusaeg (sh päev/kuu/aasta) karbile. Hävitage see ravim, kui seda ei ole kasutatud uue kõlblikkusaja või karbile trükitud kõlblikkusaja (kumb varasem on) jooksul.
- Kui Inflectra on infusiooniks ette valmistatud, soovatakse see manustada niipea kui võimalik (3 tunni jooksul). Siiski, kui lahus on valmistatud bakterivabades tingimustes, võib seda hoida kuni 60 päeva külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C ning lisaks sellele pärast külmkapist väljavõtmist kuni 24 tundi temperatuuril 25 °C.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate värvuse muutust või kui see sisaldab võõrkehi.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Inflectra sisaldab

- Toimeaine on infliksimab. Iga viaal sisaldab 100 mg infliksimabi. Pärast ettevalmistamist sisaldab iga ml lahust 10 mg infliksimabi.
- Teised koostisosad on sahharoos, polüsorbaat 80 (E433), naatriumdiveisinikfosfaatmonohüdraat, dinaatriumfosfaatdihüdraat (vt lõik 2 „Inflectra sisaldab polüsorbaat 80-t“).

Kuidas Inflectra välja näeb ja pakendi sisu

Inflectra on saadaval klaasviaalides, mis sisaldavad infusioonilahuse kontsentraadi pulbrit. Pulber on valge.

Inflectra on pakendatud 1, 2, 3, 4 või 5 viaali kaupa. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgia

Tootja

Hospira Zagreb d.o.o.
Prudnička cesta 60
10291 Prigorje Brdovečko
Horvaatia

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

België/Belgique/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: +370 5 251 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070/1/2

Danmark
Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland

Pfizer PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

Infoleht on viimati uuendatud {KK.AAAA}.

Muud teabeallikad

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

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

Kasutamise ja käsitlemise juhend – säilitamistingimused

Hoida temperatuuril 2 °C...8 °C.

Ületamata algset kõlblikkusaega, võib Inflectra't hoida temperatuuril kuni 25 °C ühekordselt kuni 6 kuu jooksul. Uus kõlblikkusaeg tuleb kirjutada karbile. Pärast külmpapist eemaldamist ei tohi Inflectra't külmpakki tagasi panna.

Kasutamise ja käsitlemise juhend – manustamiskõlblikuks muutmine, lahjendamine ja manustamine

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

1. Vajalik annus ja vajaminevate Inflectra viaalide hulk tuleb välja arvutada. Iga Inflectra viaal sisaldab 100 mg infliksimabi. Manustamiskõlblikuks muudetud Inflectra-lahuse kogumaht tuleb välja arvutada.
2. Iga Inflectra viaali sisu tuleb aseptilistes tingimustes manustamiskõlblikuks muuta 10 ml süstevees, kasutades selleks 21 G (0,8 mm) või peenema nõelaga süstalt. Viaali kaitse tuleb eemaldada ja kork 70%-lise alkoholiga niisutatud lapiga puhtaks pühkida. Nõel tuleb suruda läbi viaali kummikorgi keskosa ja süstevee juga vastu viaali klaasseina juhtida. Lahust tuleb viaali õrnalt keerutades liigutada, et pulber lahustuks. Pikaajalist ja jõulist raputamist tuleb vältida. VIAALI EI TOHI LOKSUTADA! Manustamiskõlblikuks muutmise käigus võib lahuses moodustuda vaht. Manustamiskõlblikuks muudetud lahusel tuleb lasta 5 minutit seista. Lahus peab olema värvitu või helekollakas ja opalestseeruv. Kuna infliksimab on valk, võivad lahuses moodustuda mõned väikesed läbipaistvad osakesed. Lahust ei tohi kasutada, kui on märgata hägustumist, värvuse muutumist või võõrkehi.
3. Kogu manustamiskõlblikuks muudetud Inflectra-lahus tuleb lahjendada 250 ml-s 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahuses. Ärges lahjendada manustamiskõlblikuks muudetud Inflectra lahust ühegi teise lahusega. Lahjendamiseks tuleb esmalt eemaldada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi sisaldavast 250 ml-st klaaspudelist või infusioonikotist Inflectra-lahusega võrdne maht naatriumkloriidi lahust. Vajalik kogus valmistatud Inflectra-lahust tuleb aeglaselt 250 ml infusioonipudelisse või –kotti lisada ning ettevaatlikult segada. Suuremate kui 250 ml koguste jaoks kasutage suuremat infusioonikotti (nt 500 ml, 1000 ml) või kasutage mitut 250 ml infusioonikotti, et tagada infusioonilahuse kontsentratsiooni püsimine alla 4 mg/ml. Kui ravimit on pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist hoitud külmpapis, siis tuleb see 3 tundi varem külmpapist välja võtta ja lasta soojeneda toatemperatuurini (25 °C), enne kui võib alustada punktiga 4 (infusioon). Säilitamine kauem kui 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C kehtib üksnes infusioonikotis Inflectra ettevalmistamisel.
4. Lahus tuleb infundeerida perioodi jooksul, mis ei tohi olla lühem soovituslikust infusiooniajast (vt lõik 3). Preparaadi manustamiseks tohib kasutada ainult steriilset, mittepürogeenset, madala valgusiduvusega filtrit (poori suurus 1,2 µm või väiksem). Kuna preparaadis ei ole säilitusaineid, on soovitatav alustada infusioonilahuse manustamist võimalikult ruttu, hiljemalt 3 tunni jooksul manustamiskõlblikuks muutmise hetkest. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitusaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmise/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes. Järele jäänud infusioonilahust ei tohi säilitada järgmiseks kasutamiskorraks.

5. Enne ravimi manustamist tuleb Inflectra't visuaalselt kontrollida, et ei esineks tahkeid osakesi ja värvuse muutusi. Lahust ei tohi kasutada, kui on märgata hägustumist, värvuse muutumist või muid võõrkehi.
6. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.