I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zessly 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 100 mg infliksimabi (*infliximabum*). Infliksimab on kimeerne inimese-hiire IgG1 monoklonaalne antikeha, mida toodetakse hiina hamstri munasarja rakkudes rekombinantse DNA tehnoloogia abil. Pärast lahustamist sisaldab iga ml lahust 10 mg infliksimabi.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga viaal sisaldab 0,5 mg polüsorbaat 80 (E 433), vt lisateavet lõik 4.4.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber (kontsentraadi pulber)

Pulber on kuivkülmutatud valge pelletina.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Reumatoidartriit

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

- aktiivse haigusega täiskasvanud patsientidel, kui haigus ei ole adekvaatselt allunud moduleerivatele antireumaatilistele ravimitele (DMARD), sh metotreksaadile.
- eelnevalt metotreksaadi või teiste DMARD-idega ravimata raske, ägeda ja progresseeruva haigusega täiskasvanud patsientidel.

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

Crohni tõbi täiskasvanutel

Zessly on näidustatud:

- Crohni tõve mõõdukalt kuni ägedalt aktiivse vormi raviks täiskasvanud patsientidel juhul, kui kortikosteroid- ja/või immunosupresseeriv ravi ei anna küllaldast efekti; või juhul, kui nende suhtes esineb talumatus või vastunäidustused.
- Crohni tõve fistulitega aktiivse vormi raviks täiskasvanud patsientidel juhul, kui tavaline ravi (antibiootikumid, drenaaž ja immunosupressioon) ei anna küllaldast efekti.

Crohni tõbi lastel

Zessly on näidustatud Crohni tõve ägeda, aktiivse vormi raviks 6- kuni 17-aastastel lastel ja noorukitel, kes ei ole allunud tavapärasele ravile, mis koosneb kortikosteroid- ja immunomodulaatorravist ning esmasest toitumisteraapiast; või kellel esineb sellise ravi suhtes

talumatus või vastunäidustused. Infliksimabi on uuritud vaid kombinatsioonis tavapärase immunosupressiivse raviga.

Haavandiline koliit

Zessly on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole adekvaatselt allunud tavapärasele ravile, sh kortikosteroididele ja 6-merkaptopuriinile (6-MP) või asatiopriinile (AZA), või juhul, kui sellise ravi suhtes esineb talumatus või meditsiiniline vastunäidustus.

Haavandiline koliit lastel

Zessly on näidustatud raske aktiivse haavandilise koliidi raviks 6- kuni 17-aastastel lastel ja noorukitel, kes ei ole adekvaatselt allunud konventsionaalsele ravile, sh kortikosteroididele ja 6-merkaptopuriinile (6-MP) või asatiopriinile (AZA), või juhul, kui sellise ravi suhtes esineb talumatus või meditsiiniline vastunäidustus.

Anküloseeriv spondüliit

Zessly on näidustatud raske, aktiivse anküloseeriva spondüliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole adekvaatselt allunud konventsionaalsele ravile.

Psoriaatiline artriit

Zessly on näidustatud aktiivse ja progresseeruva psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanud patsientidel, kui haigus ei ole allunud eelnenud DMARD-ravile. Zessly't tuleks manustada:

- kombinatsioonis metotreksaadiga
- või ilma sellistel patsientidel, 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

Zessly on näidustatud keskmise raskusega ja raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on vastunäidustatud teised süsteemsed ravimid, näiteks tsüklosporiin, metotreksaat või PUVA ravi või kes ei allu nendele ravimitele (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Zessly'iga ravi ajal tuleb optimiseerida teiste ravimite kasutamist, sh kortikosteroidid ja immunosupresseeriv ravi.

Annustamine

Täiskasvanud (≥ 18 aastat)

Reumatoidartriit

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

Zessly't tuleb manustada samaaegselt metotreksaadiga.

Olemasolevad andmed näitavad, et tavaliselt saavutatakse kliiniline ravivastus 12 ravinädala jooksul. Kui patsiendil saavutatud ravivastus on ebaadekvaatne või see puudub 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 adekvaatne 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.

Crohni tõve mõõdukalt kuni ägedalt 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 5 mg/kg annuses 6 nädalat pärast esimest ravimi manustamist ning edaspidi iga 8 nädala järel; või
- Kordusravi: infusioon 5 mg/kg annuses kui haiguse sümptomid taastekkivad (vt "kordusravi" allpool ja lõik 4.4).

Kuigi võrdlusandmeid on vähe, näitavad piiratud andmed patsientide kohta, kellel algselt saavutati ravivastus 5 mg/kg annuse 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 fistulitega aktiivne vorm

5 mg/kg intravenoosse infusioonina. Infusiooni korratakse 5 mg/kg annuses 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 strateegiate kohaselt:

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

Kuigi võrdlusandmeid on vähe, näitavad piiratud andmed patsientide kohta, kellel algselt saavutati ravivastus 5 mg/kg annuse 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 strateegiate kasu/ohtude võrdlusandmed puuduvad.

Haavandiline koliit

5 mg/kg intravenoosse infusioonina. Kordusinfusioonid 5 mg/kg annuses 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.

Ankyloseeriv spondüliit

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

Psoriaatiline artriit

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

Psoriaas

5 mg/kg manustada intravenoosse infusioonina, seejärel 5 mg/kg lisaannused 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), infliksimabiravi ei jätkata.

Crohni tõve ja reumatoidartriidi kordusravi

Kui haigussümptomid korduvad, võib Zessly't 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).

Ankyloseeriva spondüliidi kordusravi

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

Psoriaatilise artriidi kordusravi

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

Psoriaasi kordusravi

Piiratud kogemused psoriaasi kordusravis üksiku infliximabiannusega 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 järgsest kordusravist reinduktsiooni režiimiga näitab infusioonireaktsioonide, sh tõsiste infusioonireaktsioonide suuremat esinemissagedust võrreldes 8-nädalase säilitusraviga (vt lõik 4.8).

Kordusravi erinevatel näidustustel

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

Patsientide erirühmad

Eakad

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

Neeru- ja/või maksakahjustus

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

Lapsed

Crohni tõbi (6- kuni 17-aastased)

5 mg/kg intravenoosse infusioonina, kordusinfusioonid 5 mg/kg annuses 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).

Mõnedel patsientidel on püsiva kliinilise ravivastuse saamiseks vaja infusioone korrata lühema ajavahemiku järel, 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 lühendatud ajavahemikega raviga jätkamine patsientidel, kellel pärast annustamiste vahele jääva ajavahemiku muutmist ei ilmne täiendavat raviga seotud kasu.

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

Haavandiline koliit (6- kuni 17-aastased)

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

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

Psoriaas

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

Juveniilne idiopaatiline artriit, psoriaatiline artriit ja anküloseeriv spondüliit

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

Juveniilne reumatoidartriit

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

Manustamisviis

Zessly't tuleb manustada intravenoosselt 2 tunni jooksul. Zessly't 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 antihistamiinikumide, hüdrokortisooni ja/või paratsetamooliga ning infusioonikiirust võib vähendada, eriti kui patsientidel on varem esinenud infusioonireaktsioone (vt lõik 4.4).

<u>Lühendatud infusioonid täiskasvanute näidustuste korral</u>

Hoolikalt valitud täiskasvanud patsientide puhul, kes on hästi talunud vähemalt 3 esimest 2-tunnist Zessly 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).

Ravimi manustamiskõlblikuks muutmine ja lahjendamine vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, muude hiirevalkude 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 nii 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 kergete ja mööduvate reaktsioonide vältimiseks ennetavalt manustada näiteks antihistamiinikume, hüdrokortisooni ja/või paratsetamooli.

Võivad tekkida infliksimabivastased antikehad, mis on seotud infusioonireaktsioonide sagenemisega. Vähene osa infusioonireaktsioonidest väljendub ägeda allergilise reaktsioonina. Täheldatud on ka seost infliksimabivastaste antikehade tekke ja ravivastuse kestvuse vähenemise vahel. Samaaegne immunomodulaatorite manustamine vähendas infliksimabivastaste antikehade teket ja vähendas infusioonirektsioonide sagedust. Patsientidel, kes said episoodilist ravi infliksimabiga, oli samaaegse immunomodulaatoritega ravi toime parem kui säilitusravi patsientidel. Patsientidel, kes katkestavad immunosupressantide võtmise enne infliksimabravi või ravi ajal, on nende antikehade tekke tõenäosus suurem. Seerumis ei ole infliksimabi antikehad alati määratavad. Tõsiste reaktsioonide ilmnemisel tuleb rakendada sümptomaatilist ravi ja sellisel juhul ei tohi Zessly 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. Patsientidele tuleb soovitada hilist tüüpi kõrvaltoimete ilmnemisel pöörduda koheselt arsti poole (vt lõik 4.8). Kui patsient saab kordusravi pärast pikka ravivaba perioodi, tuleb teda hiliste ülitundlikkusreaktsioonide suhtes hoolikalt jälgida.

Infektsioonid

Enne Zessly-ravi 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 Zessly'ga ei tohi jätkata raske infektsiooni või sepsise ilmnemisel.

Ettevaatlik tuleb olla Zessly 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 immunomodulaatorina. 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 Zessly-ravi ajal uus infektsioon, peab hoolikalt jälgima ja nad peavad läbima täieliku diagnostilise hindamise. Kui patsiendil tekib uus tõsine infektsioon või sepsis, tuleb Zessly manustamine katkestada ja alustada sobivat antimikroobset või seentevastast ravi, kuni infektsioon on saadud kontrolli alla.

<u>Tuberkuloos</u>

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 Zessly-ravi alustamist peab kõiki patsiente uurima nii aktiivse kui mitteaktiivse (latentse) tuberkuloosi suhtes. Tuleb võtta üksikasjalik anamnees, mis peab sisaldama kirjeldust patsiendi

tuberkuloosi kulust või varasematest võimalikest tuberkuloosikontaktidest ja eelnevast ja/või hetkel toimuvast 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 Zessly-ravi alustada (vt lõik 4.3).

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

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

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

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

Latentse tuberkuloosi ravi ajal ja pärast seda infliksimabiga ravitud patsientidel on teatatud mõnedest aktiivse tuberkuloosi juhtudest.

Kõiki Zessly-ravil 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 Zessly'ga ravitavatel patsientidel tekib tõsine süsteemne haigus, tuleb kahtlustada invasiivse seeninfektsiooni, nagu näiteks aspergilloos, kandidiaas, pneumotsüstoos, histoplasmoos, koktsidioidomükoos või blastomükoos, olemasolu, ning nende patsientide uurimisel tuleb varakult konsulteerida arstiga, kellel on teadmisi invasiivsete seeninfektsioonide diagnoosimisest ja ravist. Invasiivsed seeninfektsioonid võivad esineda organismis pigem laiali levinuna, mitte lokaalse haigusena, ja mõnedel aktiivse infektsiooniga patsientidel võivad antigeeni ja antikeha testid olla negatiivsed. Diagnostilise uuringu käigus tuleb arvesse võtta sobiva empiirilise seeninfektsiooni ravi võimalust ning nii tõsise seeninfektsiooni kui ka seeninfektsiooni ravi riske.

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

Crohni tõve fistulitega vorm

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

Hepatiit B (HBV) reaktivatsioon

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

Enne ravi alustamist Zessly'ga tuleb patsiente kontrollida HBV infektsiooni suhtes. HBV positiivsete patsientide osas on soovitatav konsulteerida B-hepatiidi ravi kogemust omava arstiga. HBV

viiruskandjaid, kes vajavad Zessly-ravi, tuleb hoolikalt jälgida aktiivse HBV infektsiooni tunnuste ja sümptomite suhtes ravi ajal ning mitu kuud pärast ravi lõppu. Puuduvad piisavad andmed ravi kohta, mis hoiaks ära HBV reaktivatsiooni patsientidel, kes on HBV viiruskandjad ning saavad antiviraalset ravi koos TNF-antagonistliku raviga. Patsientidel, kellel ilmneb HBV reaktivatsioon, tuleb Zessly-ravi katkestada ning alustada tõhusat antiviraalset ravi koos sobiliku toetava raviga.

Hepatobiliaarsed kõrvaltoimed

Infliksimabi turustamise käigus on täheldatud kollatõbe ning mitte-infektsioosset hepatiiti, mõnedel juhtudel autoimmuunse hepatiidi tunnustega. Maksapuudulikkus on üksikjuhtudel viinud maksa transplantatsioonini või lõppenud surmaga. Patsiente, kellel esineb maksa düsfunktsioonile viitavaid sümptomeid, tuleb maksakahjustuse väljaselgitamiseks uurida. Juhul, kui ilmneb kollatõbi ja/või ALAT tõuseb ≥ 5 korda üle normi ülemise piiri, tuleb Zessly-ravi 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 etanertseptiga üksi ei täheldatud. Etanertsepti ja anakinra kombinatsioonraviga esinenud kõrvaltoimete olemus viitab võimalusele, et samasugune toksilisus võib ilmneda ka anakinra ja teiste TNF_{α} inhibiitorite kombineerimisel. Seetõttu ei ole Zessly ja anakinra kombineerimine soovitatav.

TNF-alfa inhibiitori ja abatatsepti samaaegne manustamine

Kliinilistes uuringutes oli TNF-antagonistide ja abatatsepti samaaegne manustamine seotud infektsioonide, sh tõsiste infektsioonide suurenenud riskiga, võrreldes TNF-antagonistide kasutamisel üksi, ilma suurenenud kliinilise kasuta. Zessly ja abatatsepti 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 võimaliku infektsiooni suurenenud tekkeriski ja teiste võimalike farmakoloogiliste koostoimete tõttu.

Bioloogiliste DMARD-ide vahetamine

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

Vaktsineerimine

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

Uuringus 2 osalenud 90 reumatoidartriidiga täiskasvanud patsiendi alarühmas saavutati igas raviharus (metotreksaat pluss: platseebo [n = 17], infliksimab 3 mg/kg [n = 27] või infliksimab 6 mg/kg [n = 46]) võrreldaval osakaalul patsientidest polüvalentse pneumokokkvaktsiini tiitrite efektiivne kahekordne tõus, 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 TNF-vastaste ravimite (sh infliksimab) kasutamise ajal võib põhjustada madalamat immuunvastust võrreldes patsientidega, kes TNF-vastast ravi ei saa.

Elusad vaktsiinid/terapeutilised nakkusetekitajad

Andmeid on piiratult 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 Zessly 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-Guérini (BCG) dissemineerunud infektsioonist tingitud surmajuhtumeid. Imikutele, kes üsasiseselt on infliksimabiga kokku puutunud, on enne elusvaktsiinide manustamist soovitatav oodata kaksteist kuud. Kui infliksimabi tase imiku seerumis ei ole määratav või kui infliksimabi manustati ainult raseduse esimesel trimestril, võib kaaluda elusvaktsiini manustamist sellest ajahetkest varem tingimusel, et konkreetne laps saab selget kliinilist kasu (vt lõik 4.6).

Imiku kokkupuude ravimiga rinnapiima kaudu

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

Terapeutilised nakkusetekitajad

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

Autoimmuunsusprotsessid

TNF_{α} toime vähenemine anti-TNF-ravi tõttu võib põhjustada autoimmuunsusprotsesside käivitumise. Kui patsiendil tekib Zessly-ravi tagajärjel luupusesarnane sündroom ja kaheahelalise DNA antikehade test on positiivne, tuleb edasine Zessly-ravi 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. Võimalikku kasu ja kahju on soovitav hoolikalt hinnata anti-TNF ravi määramisel patsientidele, kellel on varem esinenud või hiljuti ilmnenud kesknärvisüsteemi demüeliniseeruv haigus. Selliste haiguste ilmnemisel tuleb kaaluda Zessly-ravi katkestamist.

Maliigsused ja lümfoproliferatiivsed haigused

Kõigi TNF-blokeerivate ainete kliiniliste uuringute kontrollimisel leiti, et TNF-blokaatorit saanud patsientidel esines sagedamini maliigsusi ning sealhulgas lümfoomi juhtumeid kui kontrollrühma patsientidel. infliksimabiga kõikidel heakskiidetud näidustustel läbiviidud kliiniliste uuringute käigus oli lümfoomi esinemissagedus infliksimabravi saanud patsientide seas küll kõrgem kui üldpopulatsioonis, kuid lümfoomi esines siiski harva. TNF-i antagonistidega ravitud patsientidel on turustamise käigus 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 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 maliigsus või kui kaalutakse jätkuravi patsientidel, kellel on väljakujunenud maliigsus.

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

TNF-i blokeerivate ravimitega (ravi alustamine ≤ 18-aastastel) ravitud laste, noorukite ja noorte täiskasvanute (kuni 22-aastaste) hulgas on turustamisjärgselt 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.

Turustamisjärgselt on teatatud hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi (HSTCL – *hepatosplenic T-cell lymphoma*) juhtudest patsientidel, kes on saanud ravi TNF-blokaatoritega, sh infliksimabiga. See harvaesinev T-rakulise lümfoomi vorm on väga agressiivse kuluga ning üldjuhul fataalne. Peaaegu kõiki patsiente oli ravitud AZA või 6-MP-ga samal ajal või vahetult enne ravi TNF-blokaatoriga. Enamik infliksimabi juhtudest on esinenud Crohni tõvega või haavandilise koliidiga patsientidel ja enamikust neist teatati noorukitel või noortel meessoost täiskasvanutel. Potentsiaalset riski AZA või 6-MP ja Zessly 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 bioloogilist ravi saanud ei olnud; arvestusse kuulusid ka üle 60-aastased. Zessly’t 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 infliksimabravi, ei ole kindlaks tehtud, peab arst ravi jätkamisel hoolikalt kaaluma individuaalset riski-kasu vahekorda eraldi iga patsiendi puhul.

Südamepuudulikkus

Kerge südamepuudulikkusega (NYHA klass I/II) patsientidel peab Zessly’t kasutama ettevaatlikult. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja südamepuudulikkuse uute sümptomite ilmnemisel või seisundi halvenemisel Zessly-ravi katkestada (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Hematoloogilised reaktsioonid

TNF-i blokaatoreid, kaasa arvatud infliksimabi, saavatel patsientidel on turustamise käigus 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 Zessly-ravi katkestamist.

Muud hoiatused

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

Crohni tõve ravile mitteallumine 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.

Erirühmad

Eakad

Tõsiste infektsioonide esinemissagedus infliksimabravi 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 Zessly-ravi alustamist teha võimaluse korral ära kõik vaktsineerimised vastavalt kehtivatele vaktsineerimisjuhistele. Infliksimabiga ravi saavatele lastele tohib samaaegselt teha vaktsineerimisi, välja arvatud elusvaktsiinidega (vt lõigud 4.5 ja 4.6).

Maliigsused ja lümfoproliferatiivsed haigused

TNF-i blokeerivate ravimitega (ravi alustamine ≤ 18-aastastel) ravitud laste, noorukite ja noorte täiskasvanute (kuni 22-aastaste) hulgas on olnud teateid (sh infliksimabi turustamise käigus kogutud teated) 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 lastel ja noorukitel.

Turustamisjärgselt on teatatud hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi juhtudest patsientidel, kes on saanud ravi TNF-blokaatoritega, sh infliksimabiga. See harvaesinev T-rakulise lümfoomi vorm on väga agressiivse kuluga ning üldjuhul fataalne. Peaaegu kõiki patsiente oli ravitud AZA või 6-MP-ga samal ajal või vahetult enne ravi TNF-blokaatoriga. Enamik infliksimabi juhtudest on esinenud Crohni tõvega või haavandilise koliidiga patsientidel ja enamikust neist teatati noorukitel või noortel meessoost täiskasvanutel. Potentsiaalset riski AZA või 6-MP ja Zessly kombinatsiooniga tuleb

hoolikalt kaaluda. infliksimabravi saavatel patsientidel ei saa välistada hepatospleenilise T-rakulise lümfoomi tekkeriski (vt lõik 4.8).

Zessly sisaldab naatriumi

Zessly sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba". Zessly lahjendamiseks kasutatakse aga 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahust. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisisaldusega dieedil olevate patsientide puhul (vt lõik 6.6).

Zessly sisaldab polüsorbaati

Zessly sisaldab 0,5 mg polüsorbaat 80 (E 433) ühes viaalis, mis vastab 0,05 mg/ml-le manustamiskõlblikuks muudetud lahuses. 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. Kasutatud infliksimabi ja infliksimabivastaste antikehade seerumi analüüsi meetodite puuduste tõttu on tulemused siiski ebaselged.

Kortikosteroidid nähtavasti infliksimabi farmakokineetikat kliinilist tähendust omavas suuruses ei mõjuta.

Zessly kombineerimine teiste bioloogiliste preparaatidega (sh anakinra ja abatatseptiga), mida kasutatakse samade seisundite ravimiseks kui Zessly't, ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

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

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

Soovitatav on terapeutilisi nakkusetekitajaid samaaegselt Zessly'ga mitte manustada (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised

Rasestuda võivad naised peavad kaaluma adekvaatse rasestumisvastase vahendi kasutamist rasestumise vältimiseks ja jätkama selle kasutamist vähemalt 6 kuud pärast viimast Zessly-ravi.

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 on olnud tuvastatav imikute vereseerumis kuni 12 kuu jooksul pärast sündi. 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 tase imiku seerumis ei ole määratav või kui infliksimabi manustati ainult raseduse esimesel trimestril, võib kaaluda elusvaktsiini manustamist sellest ajahetkest varem tingimusel, et konkreetne laps saab selget kliinilist kasu. Teatatud on ka agranulotsütoosi juhtudest (vt lõik 4.8).

Imetamine

Avaldatud kirjandusallikatest saadud piiratud andmed viitavad sellele, et infliksimabi on leitud inimese rinnapiimas väikestes kontsentratsioonides, mis vastavad kuni 5%-le ema seerumikontsentratsioonidest. Samuti on infliksimabi leitud imiku seerumis pärast kokkupuudet infliksimabiga rinnapiima kaudu. Kuigi rinnaga toidetava imiku süsteemsed ekspositsioonid on eeldatavasti väikesed, sest infliksimab lagundatakse seedetraktis ulatuslikult, ei ole siiski soovitatav manustada elusvaktsiine 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

Zessly võib omada kerget toimet autojuhtimise ja masinatega käsitsemise võimele. Infliksimabi kasutamise ajal võib esineda pearinglus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ülemiste hingamisteede infektsioon oli kõige sagedasem kõrvaltoime, mida täheldati kliinilistes uuringutes ja mis esines 25,3%-l infliksimabi saanud patsientidest, võrreldes 16,5%-ga kontrollgrupi patsientidest. Kõige tõsisemad TNF-blokaatorite kasutamisega seotud kõrvaltoimed, millest on teatatud infliksimabi kasutamisel, on muuhulgas järgmised: hepatiit B viiruse (HBV) reaktivatsioon, südame paispuudulikkus (*congestive heart failure*, CHF), tõsised infektsioonid (sh sepsis, oportunistlikud infektsioonid ja tuberkuloos), seerumtõbi (hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid),

hematoloogilised reaktsioonid, süsteemne erütematoosne luupus/luupusetaoline sündroom, demüeliniseerivad häired, hepatobiliaarsed kõrvaltoimed, lümfoom, hepatospleeniline T-rakuline lümfoom, leukeemia, Merkeli raku kartsinoom, melanoom, vähk lapsel, sarkoidoos/sarkoiditaoline reaktsioon, soole või perianaalne abstsess (Crohni tõve puhul) ja tõsised 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 turustamise käigus ning millest mõned on lõppenud surmaga. Kõrvaltoimed on loetletud vastavalt organsüsteemi klassidele ja esinemissagedusele järgmiste kategooriate alusel: väga sage (≥ 1/10); sage (≥ 1/100 kuni < 1/10); aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100); harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000); väga harv (< 1/10 000), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1
Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimed

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

Aeg-ajalt:	amneesia, ärrituvus, segasusseisund, unisus, närvilisus
Harv:	apaatia
Närvisüsteemi häired	
Väga sage:	peavalu
Sage:	pearinglus, peapööritus, hüpesteesia, paresteesia
Aeg-ajalt:	krambid, neuropaatia
Harv:	pöörduv müeliit, kesknärvisüsteemi demüeliniseerivad häired (*sclerosis multiplex*'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.
Silma kahjustused	
Sage:	konjunktiviit
Aeg-ajalt:	keratiit, periorbitaalne turse, odraiva
Harv:	endoftalmiit
Teadmata:	lühiajaline nägemise kaotus, mis tekib infusiooni ajal või 2 tunni jooksul pärast seda
Südame häired	
Sage:	tahhükardia, palpitatsioon
Aeg-ajalt:	südamepuudulikkus (uus hoog või ägenemine), arütmia, sünkoop, bradükardia
Harv:	tsüanoos, perikardiaalne efusioon
Teadmata:	müokardi isheemia/müokardi infarkt
Vaskulaarsed häired	
Sage:	hüpotensioon, hüpertensioon, ekhümoos, kuumahood, nahaõhetus
Aeg-ajalt:	perifeerne isheemia, tromboflebiit, hematoom
Harv:	vereringe häired, petehhiad, vasospasm
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Väga sage:	ülemiste hingamisteede infektsioon, sinusiit
Sage:	alumiste hingamisteede infektsioon (nt bronhiit, pneumoonia), düspnoe, epistaksis
Aeg-ajalt:	kopsuturse, bronhospasm, pleuriit, pleura efusioon
Harv:	interstitsiaalne kopsuhaigus (sh kiirelt progresseeruv haigus, kopsufibroos ja pneumoniit)
Seedetrakti häired	
Väga sage:	kõhuvalu, iiveldus
Sage:	gastrointestinaalne verejooks, kõhulahtisus, düspepsia, gastroösofageaalne refluks, kõhukinnisus
Aeg-ajalt:	intestinaalne perforatsioon, intestinaalne stenoos, divertikuliit, pankreatiit, heiliit
Maksa ja sapiteede häired	
Sage:	maksafunktsiooni häired, transaminaaside taseme tõus
Aeg-ajalt:	hepatiit, maksarakkude kahjustus, sapipõiepõletik
Harv:	autoimmuunne hepatiit, kollatõbi
Teadmata:	maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Sage:	psoriaasi uus hoog 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
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	
Sage:	artralgia, müalgia, seljavalu
Neerude ja kuseteede häired	
Sage:	kuseteede infektsioon
Aeg-ajalt:	püelonefriit
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
Aeg-ajalt:	vaginiit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väga sage:	infusioonireaktsioon, valu
Sage:	valu rinnus, väsimus, palavik, süstekoha reaktsioon, külmavärinad, turse
Aeg-ajalt:	paranemise aeglustumine
Harv:	granulomatoosne kahjustus
Uuringud	
Aeg-ajalt:	positiivsed autoantikehad, kehakaalu suurenemine[1]
Harv:	komplemendi funktsioonihäire
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	
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-ndal 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 – infliksimabi monoteraapiat saanutest koges infusioonireaktsiooni suurem osa patsientidest võrreldes infliksimabi koos immunomodulaatoritega saanud patsientidega. Infusioonireaktsioonide tõttu katkestas ravi umbes 3%patsiente 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. kuni 54. nädalal). Patsientidest, kellel ei tekkinud induktsiooniperioodil infusioonireaktsiooni, tekkis 9%-l infusioonireaktsioon säilitusravi ajal.

Kliinilises uuringus reumatoidartriidiga patsientidel tuli esimesed 3 infusiooni manustada 2-tunniste perioodide kaupa. Patsientide puhul, kellel ei tekkinud tõsist infusioonireaktsiooni, võis järgnevate infusioonide kestust lühendada mitte vähem kui 40-minutilisele perioodile. 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 esines infusioonireaktsioone 16,6% (27/163) infliksimabi monoteraapiana saanud patsientidest, 5% (9/179) infliksimabi kombinatsioonis AZA-ga saanud patsientidest ja 5,6% (9/161) AZA-t monoteraapiana saanud patsientidest. Üks raske infusioonireaktsioon (< 1%) esines infliksimabi monoteraapiana saanud patsiendil.

Ravimi turustamisperioodi kogemuste põhjal on infliksimabi manustamisega seostatud anafülaksia sarnaste reaktsioonide, sh larüngaalse/farüngaalse turse ja ägeda bronhospasmi ning krampide 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

Kliiniline uuring mõõduka kuni raske psoriaasiga patsientidel oli disainitud, et hinnata pikaajalise säilitusravi efektiivsust ja ohutust võrreldes infliksimabi induktsiooni režiimi (nelja infusiooni maksimum 0., 2., 6. ja 14. nädalal) kordusraviga haiguse ägenemise järgselt. 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 nendega ei piirdunud) düspnoe, urtikaaria, näoturse ja hüpotensioon. Kõikidel juhtudel oli infliksimabravi katkestatud ja/või alustatud teist ravi koos nähtude ja sümptomite täieliku kõrvaldamisega.

Hilist tüüpi ülitundlikkus

Kliinilistes uuringutes on hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioone esinenud aeg-ajalt ning need on juhtunud alla 1-aastase infliksimabivaba intervalli järgselt. Psoriaasiuuringutes esines ravi algfaasis hilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioone. 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 oli 2,4%.

Immunogeensus

Infliksimabivastaste antikehadega patsientidel oli infusioonireaktsioonide teke umbes 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. Soovitatavat 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 säilitusrežiimil ravitud psoriaasiga patsiendil tekkisid teiste immunomodulaatorite samaaegsel mittekasutamisel 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 esines 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 grupis võrreldes ainult metotreksaati saanud patsientidega ning seda eriti 6 mg/kg või kõrgemate annuste korral (vt lõik 4.4).

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

Pahaloomulised kasvajad ja lümfoproliferatiivsed 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 ohutusalase jälgimisperioodi jooksul, mis hõlmas 6234 patsiendiaastat (3210 patsienti), on teatatud 5 lümfoomi juhust ning 38 mitte-lümfoomse pahaloomulise kasvaja esinemisest.

Ka turustamisjärgselt 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 kasvajad, ühel neist lümfoom. Jälgimisperioodi keskmine pikkus oli 0,8 aastat (esinemissagedus 5,7% [95% CI 2,65…10,6%]. 77 kontrollisiku hulgas registreeriti üks pahaloomuline kasvaja (jälgimisperioodi keskmine pikkus 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 esinemuse suurenemist reumatoidartriidiga naistel, kes said infliksimabi, võrreldes naistega, kes bioloogilist ravi saanud ei olnud või üldpopulatsiooniga; arvestusse kuulusid ka üle 60-aastased (vt lõik 4.4).

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

Südamepuudulikkus

II faasi uuringus, kus hinnati infliksimabi CHF korral, esines infliksimabiga ravitud patsientide hulgas sagedamini südamepuudulikkuse süvenemisest tingitud surmajuhtumeid. Seda eriti 10 mg/kg annusega ravitud patsientidel (s.o 2-kordne maksimaalne registreeritud annus). Antud uuringus raviti 150 NYHA klass III…IV CHF patsienti (vasaku vatsakese väljutusfraktsioon ≤ 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 annuses 5 mg/kg ja 7 annuses 10 mg/kg) ja platseeboga ravitud 49 patsiendist suri 1.
Turustamisjärgsete raportite kohaselt on infliksimabi saavatel patsientidel esinenud südamepuudulikkuse halvenemist nii identifitseeritavate vallandavate faktorite olemasolul kui mitte-olemasolul. Turustamisjärgselt 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 ja ASAT tõusu ilma edasise progressioonita tõsiseks maksakahjustuseks. 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 kontrollgrupi patsientidel ning seda juhul, kui infliksimabi manustati monoteraapiana 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 ja ASAT 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 aktiivsusega patsientide hulk kliinilistes uuringutes

Näidustus	Patsientide arv[3]		Jälgimisperioodi mediaan (nädalad)[4]		≥ 3 x ULN		≥ 5 x ULN	
	platseebo	infliksimab	platseebo	infliksimab	platseebo	infliksimab	platseebo	infliksimab
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%
Ankülo-seeriv 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 kahes III faasi Crohni tõve uuringutes said uuringu alguses algannusena 5 mg/kg infliksimabi ning säilitusravi faasis platseebot. Patsiendid, kes

randomiseeriti säilitusravi platseebo gruppi ning hiljem läksid üle infliksimabile, on lisatud ALAT analüüsis infliksimabi gruppi. IIIb faasi Crohni tõve uuringus said platseebo patsiendid AZA-t 2,5 mg/kg/päev aktiivse kontrollina lisaks platseebo infliksimabi infusioonidele.

[3] Patsientide hulk, kellel hinnati ALAT väärtusi.

[4] Jälgimisperioodi mediaan põhineb ravitud patsientidel.

Antinukleaarsed antikehad (ANA)/ anti-kaheahelalise DNA (dsDNA) antikehad

Kliinilistes uuringutes tekkis umbes pooltel ANA-negatiivsetel patsientidel infliksimabiga ravi käigus positiivne ANA, võrreldes umbes viiendikuga platseeboga ravitud patsientidest. Anti-dsDNA antikehad tekkisid umbes 17% infliksimabi saanud patsiendil, võrreldes 0% platseeboga ravitud patsiendiga. Viimasel hindamisel oli 57% infliksimabiga ravitud patsiente endiselt anti-dsDNA 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 induktsioon režiimiga (nädalad 0, 2, 6 või vastavalt nädalad 14, 16, 20) millele järgnes säilitusravi kombinatsioonis metotreksaadiga iga 8 nädala järel.

Infusioonireaktsioonid

Infusioonireaktsioonid ilmnesid 35%-l juveniilse reumatoidartriidiga patsientidest, kellele manustati ravimit 3 mg/kg kohta võrreldes 17,5%-ga patsientidest, kellele manustati 6 mg/kg kohta. 3 mg/kg kohta infliksimabi saanud patsientide grupis esines 4-l patsiendil 60-st tõsine infusioonireaktsioon ja 3-l patsiendil teatati võimaliku anafülaktilise reaktsiooni esinemisest (nendest 2 oli arvestatud tõsiste infusioonireaktsioonide hulka). 6 mg/kg kohta saanud patsientide grupis esines 2-l 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 kohta grupis võrreldes 6 mg/kg kohta grupiga.

Infektsioonid

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

Crohni tõvega lapsed

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

Infusioonireaktsioonid

Crohni tõvega laste uuringus esines infusioonireaktsioone üks kord või enam 17,5%-l randomiseeritud patsientidest. Tõsiseid infusioonireaktsioone ei esinenud ja kahel isikul esines Crohni tõvega laste uuringus mittetõsine anafülaktiline reaktsioon.

Immunogeensus

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

Infektsioonid

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

Haavandilise koliidiga lapsed

Üldiselt täheldati nii haavandilise koliidiga laste uuringus kui haavandilise koliidiga täiskasvanute uuringutes sarnaseid kõrvaltoimeid. Haavandilise koliidiga laste uuringus 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 grupis 4 patsiendil 22-st (18,2%), kes said infusioonravi iga 8 nädala järel ja 3 patsiendil 23-st (13,0%), kes said infusioonravi iga 12 nädala järel. Raskeid infusioonireaktsioone ei täheldatud, kõik infusioonireaktsioonid olid kerge või mõõduka tugevusega.

Immunogeensus

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

Infektsioonid

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

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

Turuletulekujärgsed kogemused

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

Lisainformatsioon eripopulatsioonide kohta

Eakad

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi 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 ilmnenud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, tuumorinekroosifaktori alfa (TNF_{α}) inhibiitorid, ATC-kood: L04AB02.

Zessly 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 võimaldab transgeensel hiirel inimese TNF_{α} pideva ekspressiooni tulemusena tekitatud polüartriidi korral erosiivsete liigeste paranemist, kui manustada ravimit 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 infliksimabravi nii põletikurakkude infiltratsiooni liigeste põletikukolletesse kui ka raku adhesiooni vahendavate molekulide ekspressiooni, kemotaksist ja kudede degradatsiooni. Pärast infliksimabravi oli patsientide seerumi interleukiin 6 (IL-6) ja C-reaktiivse valgu (CRP) tase võrreldes algväärtusega langenud ning madala hemoglobiini tasemega reumatoidartriidi patsientidel hemoglobiinitase võrreldes algväärtusega tõusnud. Perifeerse vere lümfotsüüdid ei näidanud märgatavat arvulist vähenemist ega *in vitro* mitogeensele ärritusele proliferatiivse vastuse nõrgenemist võrreldes ravimata patsientide rakkudega. Psoriaasiga patsientidel vähenes infliksimabiga ravi toimel 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 ilmnes, et mõõdetav TNF_{α} oli märkimisväärselt vähenenud. Infliksimabravi tulemusel vähenes Crohni tõve patsientidel oluliselt ka seerumi C-reaktiivse valgu hulk; samas jäi perifeersete leukotsüütide koguhulk üldjuhul muutumatuks, kuigi lümfotsüütide, monotsüütide ja neutrofiilide hulk kaldus normi suunas. Infliksimabravi saanud patsientide perifeerse vere mononukleaarsete rakkude (PBMC) proliferatiivne vastus ärritusele ei vähenenud võrreldes ravi mittesaavate patsientidega. Infliksimabravi järel ei täheldatud ka märkimisväärseid muutusi stimuleeritud PBMC-de tsütokiini tootmises. Soole limaskesta biopsiast saadud *lamina propria* mononukleaarsete rakkude analüüs näitas, et infliksimabravi 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 limaskesta endoskoopilised uuringud infliksimab ravi saanud patsientidel on näidanud limaskesta paranemist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Reumatoidartriit täiskasvanutel

Infliksimabi efektiivsust on hinnatud kahes mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas pöördelises kliinilises uuringus. Samaaegne stabiilses annuses foolhappe, suukaudsete kortikosteroidide (≤ 10 mg päevas) ja/või mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVA) kasutamine oli mõlemas uuringus lubatud.

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

Platseebokontrollitud uuringus 1 hinnati 30., 54. ja 102. nädalal ravivastust 428-l aktiivse reumatoidartriidiga patsiendil, kes ei allunud metotreksaadi ravile. Umbes 50% patsientidest olid III staadiumi liigespuudulikkusega. Patsiendid said kas platseebot, infliksimabi 3 mg/kg või 10 mg/kg nädalatel 0, 2 ja 6 ja seejärel igal 4. või 8. nädalal. Kõik patsiendid said metotreksaati stabiilses annuses (keskmiselt 15 mg nädalas) 6 kuud enne uuringusse lülitumist ja stabiilses annuses kogu uuringu vältel.

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

Struktuursete liigeskahjustuste (erosioonid ja liigesruumi kitsenemine) progressiooni määra vähenemine oli 54. nädalal jälgitav kõigis infliksimab-ravi gruppides (tabel 3).

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

Tabel 3
Mõju näitajatele ACR20; struktuurne liigeskahjustus ja füüsiline funktsioon 54. nädalal, uuring 1

		infliksimab[b]				
	Kontroll [a]	3 mg/kg 1x 8 näd	3 mg/kg 1x 4 näd	10 mg/kg 1x 8 näd	10 mg/kg 1x 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%)
Totaalne skoor[d] (van der Heijde modifitseeritud Sharp skoor)						
Muutus algtasemest (keskmine ± SD[c])	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
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[c]	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

[a] kontroll = 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 MSPVAde samaaegne 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 grupi puhul vs. kontroll
[d] suuremad väärtused näitavad rohkem liigeskahjustusi.
[e] HAQ = Tervise hindamise küsimustik (*Health Assessment Questionnaire*); suuremad väärtused näitavad väiksemat puuet

Uuringus 2 hinnati 54. nädalal ravivastust 1004-l varasemalt metotreksaadiga ravimata, varase (haigus kestnud ≤ 3 aasta, keskmiselt 0,6 aastat) aktiivse reumatoidartriidiga patsiendil (keskmine turses ja valulike liigeste hulk vastavalt 19 ja 31). Kõik patsiendid said metotreksaati (20 mg/nädalas optimiseeritud 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 uuringus 2 röntgenoloogiliselt vähemalt 2 korda. Struktuursete kahjustuste progressiooni määra vähenemine oli 30. ja 54. nädalal infliksimab + metotreksaat ravirühmades jälgitav võrreldes metotreksaadiga üksi.

Tabel 4
Mõju näitajatele ACR-N; struktuurne liigeskahjustus ja füüsiline funktsioon 54. nädalal, uuring 2

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

[a] p < 0,001, iga infliksimabi grupi puhul vs. kontroll.
[b] suuremad väärtused näitavad rohkem liigeskahjustusi.
[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 uuringust 1, uuringust 2 ja uuringust 3. Uuring 3 oli randomiseeritud, mitmekeskuseline, topeltpime, 3 rühmaga, paralleel-grupiga ohutuse uuring. Ühes uuringurühmas (rühm 2, n = 329) oli ebaadekvaatse ravivastusega patsientide puhul lubatud annuse suurendamine tiitrides sammuga 1,5 mg/kg kohta alates annusest 3 kuni 9 mg/kg kohta. Enamus (67%) neist patsientidest ei vajanud annuse tiitrimist. Patsientidest, kes annuse tiitrimist vajasid, saavutas 80% kliinilise ravivastuse ning omakorda enamus nende hulgast (64%) vajas ainult ühte 1,5 mg/kg kohta annuse kohandamist.

Crohni tõbi täiskasvanutel

Crohni tõve mõõdukalt kuni ägedalt aktiivse vormi induktsioonravi

Infliksimabi ühekordse annuse efektiivsust hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga annuse optimeerimise uuringus 108 Crohni tõvega patsiendil (Crohni tõve aktiivsusindeks (CDAI) ≥ 220 ≤ 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 neid ravisid.

Uuringu esmaseks eesmärgiks oli määrata 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 ilmnes kliiniline efekt neljandal nädalal, jälgiti kuni kaheteistkümnenda nädalani. Teise väljundina määrati patsientide hulk, kes olid neljandal nädalal kliinilises remissioonis (CDAI < 150) ja kliinilise vastuse püsimine.

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

Crohni tõve mõõdukalt kuni ägedalt aktiivse vormi säilitusravi täiskasvanutel

Infliksimabi korduvate infusioonide efektiivsust hinnati 1-aastases kliinilises uuringus (uuring 4). 573 mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega patsienti (CDAI ≥ 220 ≤ 400) sai nädalal 0 ühekordse 5 mg/kg annuses infusiooni. Vastavalt näidustuses määratletud populatsioonile (vt lõik 4.1), defineeriti uuringusse kaasatud 580-st patsiendist 178 (30,7%) kui raske haigusega patsiendid (CDAI skoor > 300 ning kaasuvad kortikosteroidid ja/või immunosupressandid). 2. nädalal hinnati kõiki patsiente ravivastuse osas ning randomiseeriti ühte 3-st ravigrupist: platseebogrupp, 5 mg/kg säilitusravi grupp ning 10 mg/kg säilitusravi grupp. Kõik 3 gruppi said korduvaid infusioone nädalatel 2, 6 ja seejärel iga 8 nädala tagant.

573-st randomiseeritud patsiendist saavutas 335 (58%) kliinilise ravivastuse nädalaks 2. Need patsiendid klassifitseeriti kui 2. nädalal ravivastuse saavutanud ning lisati esmaanalüüsi (vt tabel 5). Patsientide hulgast, kes klassifitseeriti kui Nädal 2 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) nädalaks 30 ning aeg ravivastuse kadumiseni nädalaks 54. Kortikosteroidi annuste vähendamine oli lubatud pärast 6. nädalat.

Tabel 5
Mõju ravivastusele ja remissioonile mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega patsientidel, andmed uuringust 4 (nädal 2 ravivastuse saavutanud)

	Uuring 4 (nädal 2 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)
Nädal 30			
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)
Nädal 54			
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 ≥ 25% ja ≥ 70 punkti.
[b] CDAI < 150 nii nädalaks 30 kui ka 54 ning kortikosteroidide mittemanustamine 3 kuud enne nädalat 54 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 infliksimab ravile annuses 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, aktiivses võrdlevas uuringus (SONIC) 508 Crohni tõve mõõdukalt kuni ägedalt aktiivse vormiga täiskasvanul (CDAI ≥ 220 ≤ 450), kes olid varasemalt bioloogiliste ravimite või immunosupressantidega ravimata ja keskmise haiguse kestvusega 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 monoteraapiana, infliksimabi monoteraapiana või infliksimabi ja AZA-t kombineeritud teraapiana. Infliksimabi manustati 5 mg/kg annusena 0., 2., 6. nädalal ja seejärel iga 8 nädala tagant. AZA-t anti 2,5 mg/kg annusena iga päev.

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 > 6 mg/ööpäev annusena. Tulemusi vt tabel 6. 26. nädalal oli paranenud limaskestaga patsientide osakaal märgatavalt suurem rühmas, kus saadi infliksimabi ja AZA-t kombineeritud teraapiana (43,9%, p < 0,001) ja rühmas, kus saadi infliksimabi monoteraapiana (30,1%, p = 0,023), võrreldes rühmaga, kus saadi AZA-t monoteraapiana (16,5%).

Tabel 6
Kortikosteroidivabas kliinilises remissioonis Chroni tõvega patsientide hulk 26. nädalal

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

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

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

Crohni tõve fistulitega aktiivse vormi induktsioonravi

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

Tavapäraste ravimite samaaegne manustamine oli stabiilsetes annustes lubatud ja 83% patsientidest jätkas vähemalt ühe ravi saamist. Patsiendid said kas platseebot või infliksimabi kolmes annuses nädalatel 0, 2 ja 6. Patsiente jälgiti 26 nädala jooksul. Uuringu esmaseks eesmärgiks oli määrata kliinilise vastusega patsientide hulk. Kliiniline vastus oli määratletud õrnal surumisel eritist väljutavate fistulite hulga vähenemisega ≥ 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 ilmnes ravivastus keskmiselt 2 nädala möödudes, püsides keskmiselt 12 nädalat. Kõik fistulid sulgusid 55% infliksimabi ja 13% platseeborühma patsientidest (p = 0,001).

Crohni tõve fistulitega aktiivse vormi säilitusravi

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

Nädal 14 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 *Crohni tõve fistulitega aktiivse vormiga patsientidel*, andmed uuringust 5 (14. nädalal ravivastuse saavutanud)

	Uuring 5 (nädal 14 ravivastuse saavutanud)		
	Platseebo säilitusravi (n = 99)	infliksimab säilitusravi (5 mg/kg) (n = 96)	p-väärtus
Mediaan aeg ravivastuse kadumiseni nädalaks 54	14 nädalat	> 40 nädalat	< 0,001
Nädal 54			
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 ≥ 50% algväärtusest ≥ 4 nädala jooksul.
[b] eritist väljutavate fistulite puudumine.

22. nädala alguses olid patsiendid, 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) patsientidest infliksimabi rühmas, 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 (uuringud 6 ja 7) randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidiga (Mayo skoor 6 kuni 12; endoskoopia alamskoor ≥ 2) täiskasvanud patsientidel, kes ei allunud adekvaatselt tavapärasele ravile [suukaudsed kortikosteroidid, aminosalitsülaadid ja/või immuunmodulaatorid (6-MP, AZA)]. 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 10 mg/kg nädalatel 0, 2, 6, 14 ja 22 ning uuringus 6 nädalatel 30, 38 ja 46. Kortikosteroidid olid lubatud pärast 8. nädalat.

Tabel 8
Kliiniline ravivastus, kliiniline remissioon ja limaskesta paranemine mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidiga patsientidel nädalaks 8 ja 30. Kombineeritud andmed uuringutest 6 ja 7

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

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

Infliksimabi efektiivsust nädalaks 54 hinnati uuringus 6. 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%, $p < 0,001$, uuringu 6 ja uuringu 7 ühendatud andmed) kui ka 54. nädalal (21,0% *vs* 8,9%, $p = 0,022$, uuringu 6 andmed).

Uuringu 6 ja uuringu 7 ning nende laiend-uuringute ühendatud andmed, mida analüüsiti alates algväärtusest kuni nädalani 54, 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 patsiendiaasta kohta: 21 ja 19 *vs 4*0 platseeborühmas; vastavalt $p = 0,019$ ja $p = 0,007$). Haavandilise koliidiga seotud kirurgiliste protseduuride arv oli samuti madalam 5 ja 10 mg/kg infliksimabi ravirühmas võrreldes platseeborühmaga (kirurgiliste protseduuride keskmine arv 100 patsiendiaasta kohta: 22 ja 19 *vs 3*4; vastavalt $p = 0,145$ ja $p = 0,022$).

Andmed patsientide kohta, kellel mistahes ajahetkel 54 nädala jooksul pärast esimest infusiooni teostati kolektoomia, esitati koondanalüüsina uuringu 6 ning uuringu 7 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 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).

Uuringus 6 ja uuringus 7 parandas infliksimab elukvaliteeti, mis väljendus mõlema haigusspetsiifilise näitaja, IBDQ ning 36-osalise skoori (SF 36) statistiliselt olulises paranemises.

Ankiloseeriv spondüliit täiskasvanutel

Infliksimabi efektiivsust ja ohutust hinnati kahes mitmekeskuselises, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringutes 8 ja 9, mis viidi läbi aktiivse ankiloseeriva spondüliidiga patsientidel (haiguse aktiivsuse skoor BASDAI [*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*] ≥ 4 ja spinaalse valu skoor ≥ 4 1 skaalal 1…10).

Esimeses uuringus (uuring 8), kus oli 3-kuuline topeltpime faas, sai 70 patsienti nädalatel 0, 2, 6 kas infliksimabi annuses 5 mg/kg või platseebot (mõlemas rühmas 35 patsienti). 12. nädalal lülitati platseebo patsiendid ümber infliksimabile annuses 5 mg/kg iga 6 nädala järel kuni nädalani 54. Pärast uuringu esimese aasta möödumist jätkas 53 patsienti avatud uuringus nädalani 102.

Teises kliinilises uuringus (uuring 9) randomiseeriti 279 patsienti saama kas platseebot (grupp 1, n = 78) või infliksimabi annuses 5 mg/kg (grupp 2, n = 201) nädalatel 0, 2 ja 6 ning iga 6 nädala järel kuni nädalani 24. Seejärel jätkasid kõik patsiendid infliksimabiga iga 6 nädala järel kuni nädalani 96. Grupp 1 sai infliksimabi annuses 5 mg/kg kohta. Grupis 2 said patsiendid, kellel 2-l järjestikusel visiidil oli BASDAI skoor ≥ 3, alates 36. nädala infusioonist infliksimabi 7,5 mg/kg kohta iga 6 nädala järel kuni nädalani 96.

Teises kliinilises uuringus (uuring 9) täheldati sümptomite taandumist juba 2 nädalal. 24. nädalaks oli ASAS 20 (*ASsessment in Ankylosing Spondylitis*) saavutanuid platseebogrupis 15/78 (19%) ja 123/201 (61%) infliksimabi annuses 5 mg/kg saanute grupis (p < 0,001). 95 patsienti grupist 2 jätkasid annusega 5 mg/kg iga 6 nädala järel. 102. nädalaks olid 80 patsienti ikka veel infliksimab-ravil ning nende hulgas oli ASAS 20 saavutanuid 71 (89%).

Esimeses uuringus (uuring 8) täheldati samuti sümptomite taandumist juba 2. nädalal. 12. nädalaks oli BASDAI 50 saavutanuid platseebogrupis 3/35 (9%) ja 20/35 (57%) infliksimabi annuses 5 mg/kg saanute grupis (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 saavutanuid 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, platseebokontrolliga uuringus, mis viidi läbi aktiivse psoriaatilise artriidiga patsientidel (uuringud 10 ja 11).

Esimeses kliinilises uuringus (uuring 10) hinnati infliksimabi efektiivsust ja ohutust 104-l aktiivse polüartikulaarse psoriaatilise artriidiga patsiendil. 16-nädalase topeltpimeda 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 (uuring 11) 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 topeltpimeda faasi käigus said patsiendid 0-, 2., 6., 14. ja 22. nädalal kas 5 mg/kg kohta infliksimabi või platseebot (mõlemas grupis oli 100 patsienti). 16. nädalal lülitati 47 platseebo patsienti, 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 uuringus 10 ja uuringus 11 aktiivse psoriaatilise artriidiga patsientidel on toodud allolevas tabelis 9:

Tabel 9
Mõju näitajatele ACR ja PASI aktiivse psoriaatilise artriidiga patsientidel uuringus 10 ja uuringus 11

	Uuring 10			Uuring 11*		
	Platseebo (nädal 16)	infliksimab (nädal 16)	infliksimab (nädal 98)	Platseebo (nädal 24)	infliksimab (nädal 24)	infliksimab (nädal 54)
Randomiseeritud patsiente	52	52	N/A[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] Nädal 98 andmed uuringu 10 kohta sisaldavad kombineerituna platseebolt ümberlülitujaid ja neid infliksimabi patsiente, kes jätkasid avatud uuringus.

[b] Põhineb patsientidel, kellel PASI ≥ 2,5 algväärtusest uuringus 10 ja patsientidel, kellel BSA koos psoriaatilise naha hõlmatusega oli ≥ 3% algväärtusest uuringus 11.

** PASI 75 ravivastus uuringus 10, mitte arvestatud madala N väärtuse tõttu; p < 0,001 infliksimab vs platseebo nädalal 24 uuringus 11.

Aktiivse psoriaatilise artriidiga patsientidel tehtud uuringus 10 ja uuringus 11 täheldati kliinilist ravivastust kõige varasemalt 2. ravinädalal ning see püsis vastavalt kuni nädalani 98 ja nädalani 54. Ravi tõhusus tõendati nii samaaegse metotreksaadi kasutamise korral kui ka ilma. Psoriaatilise artriidi perifeersete aktiivsusnäitajate vähenemine (nagu turses liigeste hulk, valulike/õrnade liigeste arv, daktüliit ja entesopaatia esinemine) oli jälgitav infliksimabiga ravitud patsientide hulgas.

Radiograafilisi muutusi hinnati uuringus 11. Käte ja jalgade radiograafiad tehti enne ravi alustamist, nädalal 24 ning 54. Nädalaks 24 saavutatud tulemusnäitaja alusel, mida mõõdeti kui kogu modifitseeritud vdH-S skoori muutust võrreldes algväärtusega (keskmine ± SD skoor oli 0,82 ± 2,62 platseebogrupis võrreldes -0,70 ± 2,53 infliksimabi grupis; p < 0,001), vähendas infliksimab ravi võrreldes platseeboga perifeerse liigeskahjustuse progresseerumise määra. Nädalaks 54 jäi keskmine kogu modifitseeritud vdH-S skoori muutus infliksimabi grupis alla 0.

Infliksimabiga ravitud patsientidel oli jälgitav märkimisväärne füüsilise funktsiooni paranemine HAQ-skoori järgi. Täheldati ka olulist tervisega seotud elukvaliteedi paranemist, mida mõõdeti uuringus 11 füüsilise ja vaimse komponendi summaarse skoorina SF-36.

Psoriaas täiskasvanutel

Infliksimabi tõhusust hinnati kahes mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas uuringus. Mõlemas uuringus osalenud patsientidel esines naastuline psoriaas (Kehapinna [BSA] ≥ 10% ja psoriaasipinna ning raskusastme indeksi [PASI] skoor ≥ 12). Mõlema uuringu primaarseks lõpp-punktiks oli algväärtusest ≥ 75% paranenud PASI skoori paranemisega patsientide protsent kümnendaks nädalaks.

Uuring 12 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.

Uuringus 12 naastulise psoriaasiga patsientidel oli kümnendaks nädalaks PASI 75 saavutanud patsientide osakaal 3 mg/kg infliksimabigrupis 71,7%, 5 mg/kg infliksimabigrupis 87,9% ja platseebogrupis 5,9% ($p < 0,001$). 26. nädalaks ehk 20 nädalat pärast viimast induktsioonannust oli PASI 75 saavutanud patsiente 5 mg/kg grupis 30% ning 3 mg/kg grupis 13,8%. 6. ja 26. nädala vahelisel perioodil psoriaasi sümptomid järk-järgult taastusid ning keskmine haiguse taastekke aeg oli > 20 nädalat. Vastupidiseid efekte ei täheldatud.

Uuring 13 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 platseebogrupis ning 46. nädalani infliksimabigrupis. 24. nädalal viidi platseebogrupi patsiendid üle infliksimabi induktsioonravile (5 mg/kg), millele järgnes säilitusravi (5 mg/kg). Küüne psoriaasi hinnati küüne psoriaasi raskuse indeksi (*Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)*) alusel. 71,4% patsientidest, ehkki nad ei olnud tingimata raviresistentsed, olid varasemalt saanud ravi PUVA, metotreksaadi, tsüklosporiini või atsitretiiniga. Põhilised tulemused on toodud tabelis 10. Infliksimabiga ravitud patsientide grupis esines ilmne PASI 50 saavutanute osakaal esimesel visiidil (2. nädal) ja PASI 75 saavutanute osakaal teisel visiidil (6. nädal). Efektiivsus oli sarnane patsientide alagrupis, 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. Uuring 13.

	Platseebo → infliksimab 5 mg/kg (24. 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]		
Nädal 10	1/65(1,5%)	16/235 (6,8%)
Nädal 24	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%)[a]
Nädal 50	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

[a] p < 0,001, iga infliksimabi ravigrupi kohta võrreldes kontrolliga.
[b] n = 292.
[c] analüüs põhines patsientidel, kellel oli algväärtusena küüne psoriaas (81,8% patsientidest). Keskmised NAPSI skoori algväärtused olid 4,6 infliksimabi ja 4,3 platseebo grupis.

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

Lapsed

Crohni tõbi lastel (6- kuni 17-aastased)

Crohni tõvega lastega tehtud uuringus 14 said 112 mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega (mediaanne pediaatriline CDAI 40) patsienti (6- kuni 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 grupis). Nendest patsientidest saadi pärast raviskeemi muutust kliiniline ravivastus kahekümne neljal patsiendil (75,0%).
Patsientide hulk, kellel 10. nädalal saadi kliiniline vastus, oli 88,4% (99/112). Patsientide hulk, kellel 10. nädalal saavutati kliiniline remissioon, oli 58,9% (66/112).

30. nädalal oli kliinilise remissiooni saavutanud patsientide hulk 8-nädalase annustamisintervalliga säilitusravi grupis (59,6%, 31/52) suurem kui 12-nädalase annustamisintervalliga grupis (35,3%, 18/51, p = 0,013). 54. nädalal olid need näitajad vastavalt 8- ja 12-nädalase annustamisintervalliga säilitusravi gruppides 55,8% (29/52) ja 23,5% (12/51) (p < 0,001). Andmed fistulite kohta saadi PCDAI skooridest. 22 patsiendist, kellel olid ravi alguses fistulid, paranesid need 8- ja 12-nädalase annustamisintervalliga säilitusravi ühendatud gruppides 10, 30 ja 54 nädalaga täielikult vastavalt 63,6%-l (14/22), 59,1%-l (13/22) ja 68,2%-l (15/22).

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

Haavandiline koliit lastel (6- kuni 17-aastased)

Infliksimabi efektiivsust ja ohutust hinnati multitsentrilises, randomiseeritud, avatud, paralleel-grupiga kliinilises uuringus 15 60 lapsel vanuses 6 kuni 17 eluaastat (mediaanvanus 14,5 aastat), kellel oli mõõdukas kuni raske aktiivne haavandiline koliit (Mayo skoor 6 kuni 12; endoskoopia alamskoor ≥ 2) ja kes ei olnud adekvaatselt allunud konventsionaalsele ravile. Uuringu alguses said 53% patsientidest immunomodulaatorravi (6-MP, AZA ja/või MTX) ja 62% kortikosteroide. Immunomodulaatorite ja kortikosteroidide annuste vähendamise katkestamine oli lubatud pärast nädalat 0.

Kõigile patsientidele määrati induktsiooni režiim, 5 mg/kg infliksimabi nädalatel 0, 2 ja 6. Patsiendid, kellel ei tekkinud infliksimabile ravivastust 8. nädalal (n = 15), ei saanud enam ravimit ja nad jäid ohutusalasele jälgimisele. 8. nädalal randomiseeriti 45 patsienti, kes said 5 mg/kg infliksimabi iga 8 või 12 nädala järel säilitusravina.

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

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

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

Muud näidustused lastel

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama infliksimabi sisaldava originaalravimiga läbi viidud reumatoidartriidi, juveniilse idiopaatilise artriidi, psoriaatrilise 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 (keskmine V_d 3,0 kuni 4,1 liitrit) ei ole sõltuvuses manustatud annusest, mis osutab, et infliksimab jaotub peamiselt vaskulaarsüsteemis. Farmakokineetika ei ole sõltuvuses ajast.

Infliksimabi eliminatsiooni rajad ei ole teada. Muutmata kujul infliksimab ei ole uriinis määratav. Suuri ajast või kaalust sõltuvaid erinevusi kliirensis või jaotuvusruumalas ei ole reumatoidartriidi patsientidel täheldatud. Infliksimabi farmakokineetikat eakatel patsientidel ei ole uuritud. Maksa- või neeruhaigustega patsientidel ei ole uuringuid tehtud.

Ühekordses annuses 3, 5 või 10 mg/kg oli keskmine C_{max} vastavalt 77, 118 ja 277 µg/ml. Keskmine lõplik poolväärtusaeg nendes annustes 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 pediaatriliste patsientide (vanuses 6 aastat kuni 17 aastat) eeldatav tasakaaluseisundi ekspositsioon infliksimabile (kõveraalune kontsentratsiooni-aja kõver tasakaaluseisundis, AUC_{ss}) ligikaudu 20% madalam kui täiskasvanute eeldatav tasakaaluseisundi ekspositsioon. 2.6-aastastel lastel oli keskmine AUC_{ss} eeldatavalt ligikaudu 40% madalam kui täiskasvanutel, kuid selle hüpoteesi toetamiseks oli patsiente liiga vähe.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Infliksimab reageerib ainult inimese ja šimpansi, mitte teiste liikide TNF_{α}-ga. Seetõttu on traditsioonilised mittekliinilised andmed ohutuse kohta infliksimabi puhul vähesed. Hiirtega tehtud toksilisuse 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 korduvannustega toksilisuse 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

Dinaatriumsuksinaatheksahüdraat
Suksiinhape
Sahharoos
Polüsorbaat 80 (E 433)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Enne manustamiskõlblikuks muutmist

4 aastat temperatuuril 2 °C…8 °C.

Ületamata algset kõlblikkusaega, võib Zessly't hoida temperatuuril kuni 30 °C ühekordselt kuni 6 kuu jooksul. Uus kõlblikkusaeg tuleb kirjutada karbile. Pärast külmkapist eemaldamist ei tohi Zessly't külmkappi tagasi panna.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C…30 °C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim ära kasutada kohe, kuid hiljemalt 3 tunni jooksul alates manustamiskõlblikuks muutmisest ja lahjendamisest. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitusaja ja -tingimuste eest kasutaja ja seda võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C.8 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C…8 °C).

Säilitamistingimused temperatuuril kuni 30 °C enne ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

Zessly on pakendatud 1, 2, 3, 4 või 5 viaali kaupa.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

1. Arvestage välja vajaliku annuse suurus ja vajaminevate Zessly viaalide hulk. Iga Zessly viaal sisaldab 100 mg infliksimabi. Arvestage välja kasutamisvalmis Zessly lahuse kogumaht.

2. Lahustage aseptilistes tingimustes iga Zessly viaali sisu 10 ml süstevees, kasutades selleks 21 G (0,8 mm) või peenema nõelaga süstalt. Eemaldage viaali kaitse ja pühkige kork 70%-lise alkoholiga niisutatud lapiga puhtaks. Suruge nõel läbi viaali kummikorgi keskosa ja juhtige süstevee juga vastu viaali klaasseina. Liigutage lahust viaali õrnalt keerutades, et pulber lahustuks. Vältige pikaajalist ja jõulist raputamist. ÄRGE LOKSUTAGE! Kasutamiskõlblikuks muutmise käigus moodustub lahuses sageli vahtu. Laske valmistatud lahusel 5 minutit seista. Kontrollige, et lahus oleks värvitu või helepruunikas ja opalestseeruv. Kuna infliksimab on valk, võivad lahuses moodustuda mõned väikesed läbipaistvad osakesed. Lahust ei tohi kasutada, kui märkate hägustumist, värvuse muutumist või võõrkehi.

3. Lahjendage kogu kasutamiseks valmistatud Zessly süstelahus 250 ml-sse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusesse. Ärge lahjendage manustamiskõlblikuks muudetud Zessly-lahust

ühegi teise lahusega. Lahjendamiseks eemaldage esmalt 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi sisaldavast 250 ml-st klaaspudelist või infusioonikotist Zessly süstelahusega võrdne maht naatriumkloriidi lahust. Lisage kogu valmistatud Zessly lahus aeglaselt 250 ml infusioonipudelisse või -kotti. Segage ettevaatlikult. 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).

4. Infundeerige lahus perioodi jooksul, mis ei oleks lühem soovituslikust infusiooniajast (vt lõik 4.2). Preparaadi manustamiseks kasutage ainult steriilset, mittepürogeenset, madala valgusiduvusega filtrit (poori suurus 1,2 µm või väiksem). Kuna preparaadis ei ole säilitusaineid, on soovitav alustada infusioonilahuse manustamist võimalikult ruttu, hiljemalt 3 tunni jooksul lahustamise hetkest. Kui manustamiskõlblikuks muutmine ja lahjendamine on tehtud aseptilistes tingimustes, võib Zessly infusioonilahust kasutada 24 tunni jooksul, kui seda on säilitatud temperatuuril 2 °C.8 °C. Ärge säilitage järele jäänud infusioonilahust järgmiseks kasutamiskorraks.

5. Füüsikalisi ja biokeemilisi sobivusuuringuid Zessly samaaegseks manustamiseks teiste ravimitega ei ole tehtud. Ärge infundeerige Zessly't teiste ravimitega sama veenitee kaudu.

6. Enne ravimi manustamist kontrollige Zessly't visuaalselt, et neis ei esineks tahkeid osakesi ja värvuse muutusi. Lahust ei tohi kasutada kui märkate hägustumist, värvuse muutumist või muid võõrkehi.

7. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1280/001
EU/1/18/1280/002
EU/1/18/1280/003
EU/1/18/1280/004
EU/1/18/1280/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. mai 2018
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28. november 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austria

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

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:
- Euroopa Ravimiameti 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**

Teavitusprogramm sisaldab patsiendi meeldetuletuskaarti, mis antakse patsiendile. Kaart on ette nähtud selleks, et tuletada meelde vajadus registreerida spetsiifiliste analüüside kuupäevad ja tulemused ning et patsiendil oleks lihtsam anda spetsiifilist informatsiooni tervishoiutöötaja(te)le selle kohta, et teda ravitakse selle ravimpreparaadiga.

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 Zessly't

- Meeldetuletus, et vajalik on üles kirjutada ravimi nimi ja partii number

- Korraldus kirjutada üles tuberkuloosi sõeltestide tüüp, kuupäev ja tulemus

- Teave, et ravi Zessly'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 väljakirjutava arsti kontaktandmed

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zessly 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
infliksimab (infliximabum)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab 100 mg infliksimabi.
Pärast manustamiskõlblikuks muutlahustamist sisaldab üks ml 10 mg infliksimabi.

3. ABIAINED

Abiained: dinaatriumsuksinaatheksahüdraat, suksiinhape, sahharoos, polüsorbaat 80 (E 433).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber
1 viaal 100 mg
2 viaali 100 mg
3 viaali 100 mg
4 viaali 100 mg
5 viaali 100 mg

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

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

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP
EXP säilitamisel väljaspool külmkappi_____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Võib hoida temperatuuril kuni 30 °C ühekordselt kuni 6 kuu jooksul, kuid mitte kauem kui algne kõlblikkusaeg.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1280/001 1 viaal 100 mg
EU/1/18/1280/002 2 viaali 100 mg
EU/1/18/1280/003 3 viaali 100 mg
EU/1/18/1280/004 4 viaali 100 mg
EU/1/18/1280/005 5 viaali 100 mg

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)

Zessly 100 mg kontsentraadi pulber
infliksimab (infliximabum)
Ainult i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

Intravenoosne pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg

6. MUU

Zessly

infliksimab

PATSIENDI MEELDETULETUSKAART

Patsiendi nimi:
Arsti nimi:
Arsti telefoninumber:

See patsiendi meeldetuletuskaart sisaldab olulist ohutusalast informatsiooni, mida te peate silmas pidama enne Zessly-ravi ja ka kogu ravi vältel.

Näidake seda kaarti kõikidele teid ravivatele arstidele.

Lugege palun hoolikalt Zessly "Pakendi infolehte" enne kui te hakkate seda ravimit kasutama.

Zessly-ravi alguse kuupäev:

Praegused manustamised:

On oluline, et teie ja teie arst märgiksite üles ravimi nime ja partii numbri.

Paluge oma arstil siia kirja panna viimas(t)e tuberkuloosi (TB) uuringu(te) tüüp ja kuupäev:

Test:	Test:
Kuupäev:	Kuupäev:
Tulemus:	Tulemus:

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:

INFEKTSIOONID

Enne ravi Zessly'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 hepatiit B või kui te teate või kahtlustate, et te olete hepatiit B-viiruse kandja.

Ravi ajal Zessly'ga

- Rääkige koheselt 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 VAKTSINEERIMINE

- Juhul, kui olete raseduse ajal saanud Zessly'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 soovitab teisiti.

Kandke seda kaarti kaasas 4 kuu jooksul pärast viimase Zessly annuse manustamist ja raseduse korral 12 kuud pärast lapse sündi.
Kõrvaltoimed võivad tekkida kaua aega pärast viimast annust.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Zessly 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
infliksimab (*infliximabum*)

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.
- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Teie arst annab teile lisaks patsiendi meeldetuletuskaardi, mis sisaldab olulist ohutusalast informatsiooni, mida te peate silmas pidama enne Zessly-ravi ja kogu ravi vältel.
- 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 Zessly ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Zessly kasutamist
3. Kuidas Zessly’t kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Zessly’t säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Zessly ja milleks seda kasutatakse

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

Zessly kuulub ravimite gruppi, mida nimetatakse “TNF-i blokaatoriteks”. Seda kasutatakse täiskasvanutel järgmiste põletikuliste haiguste korral:
- reumatoidartriit;
- psoriaatiline artriit;
- anküloseeriv spondüliit (Behterevi tõbi);
- psoriaas.

Zessly’t kasutatakse ka täiskasvanutel ja 6-aastastel ja vanematel lastel:
- Crohni tõve korral;
- haavandilise koliidi korral.

Zessly toimib, kinnitudes valikuliselt TNF alfa külge ja blokeerides selle toimet. TNF alfa osaleb organismi põletikulistes protsessides. TNF alfat blokeerides saab 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 Zessly’t, mida te võtate kombinatsioonis teise ravimiga, mida nimetatakse metotreksaadiks, eesmärgiga:
- vähendada haigusnähte ja sümptomeid;
- aeglustada teie liigeste kahjustumist;
- parandada teie füüsilist funktsiooni.

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

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

Ankiloseeriv spondüliit (Behterevi tõbi)
Ankiloseeriv spondüliit on selgroo põletikuline haigus. Kui te põete ankiloseerivat spondüliiti, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile Zessly'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 ravisid, nagu valgusravi. Kui need ravimid või ravid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile Zessly't, eesmärgiga vähendada haigusnähte ja sümptomeid.

Haavandiline koliit
Haavandiline koliit on soole põletikuline haigus. Kui teil on haavandiline koliit, antakse teile esmalt teisi ravimeid. Kui need ravimid ei toimi piisavalt hästi, antakse teile selle haiguse raviks Zessly'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 Zessly't eesmärgiga:
- ravida aktiivset Crohni tõbe;
- vähendada soole ja naha vahel olevate ebanormaalsete avatud ühenduste (fistulite) arvu, kui teised ravimid või kirurgilised protseduurid ei ole aidanud.

2. Mida on vaja teada enne Zessly kasutamist

Teile ei tohi Zessly't manustada:
- kui te olete infliksimabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te olete allergiline (ülitundlik) valkude suhtes, mida saadakse hiirtelt;
- kui teil on tuberkuloos või mõni muu tõsine infektsioon, nagu kopsupõletik või sepsis;
- kui teil on südamepuudulikkus, mis on mõõdukas või raske.

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud
Enne ravi või ravi ajal Zessly'iga, pidage nõu oma arstiga, kui teil on:

<u>Te olite varem saanud ravi infliksimabi sisaldava mis tahes ravimiga</u>
- Rääkige oma arstile kui te olete minevikus saanud ravi infliksimabi sisaldavate ravimitega ja alustate nüüd uuesti Zessly-ravi.
- Kui teil on infliksimabravis olnud enam kui 16-nädalane vaheaeg, on siis, kui te alustate ravi uuesti, suurenenud risk allergiliste reaktsioonide tekkeks.

<u>Infektsioonid</u>
- Rääkige oma arstile enne Zessly manustamist, kui teil on infektsioon, isegi kui see on väga väike.
- Rääkige oma arstile enne Zessly manustamist, kui te kunagi olete elanud või reisinud piirkonnas, kus sellised infektsioonid nagu histoplasmoos, koktsidioidmükoos või blastomükoos 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 Zessly'ga. Kui olete 65-aastane või vanem, on teil risk suurem.
- Need infektsioonid võivad olla tõsised ning nende hulka võivad kuuluda tuberkuloos, viiruste, seente, bakterite või teiste keskkonna mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonid ning sepsis, mis võib olla eluohtlik.

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

Tuberkuloos

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

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad tuberkuloosi nähud Zessly-ravi ajal. Nähtude hulka kuuluvad pidev köha, kehakaalu langus, väsimuse tunne, palavik, öine higistamine.

B-hepatiidi viirus

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

Südamehaigused

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

Rääkige kohe oma arstile kui teil tekivad uued südamepuudulikkuse nähud või olemasolevate nähtude halvenemine Zessly-ravi ajal. Nähtude hulka kuuluvad hingeldus või jalgade paistetus.

Vähk ja lümfoom

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

Kopsuhaigus või krooniline suitsetamine

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

Närvisüsteemi haigus

- Rääkige oma arstile, kui teil on või on kunagi olnud probleem, mis mõjutab teie närvisüsteemi, enne kui teile manustatakse Zessly't. Siia kuuluvad hulgiskleroos, Guillan-Barre' sündroom, kui teil on krambihood või teil on diagnoositud "optiline neuriit".
- Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad närvihaiguse sümptomid Zessly-ravi ajal. Nähtude hulka kuuluvad muutused nägemises, nõrkus kätes või jalgades, mis tahes kehaosa tuimus või surin.

Ebanormaalsed naha avatud ühendused

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

Vaktsineerimised

- Rääkige oma arstiga, kui teid on hiljuti vaktsineeritud või teil plaanitakse seda teha.
- Te peate tegema soovitatavad vaktsineerimised enne ravi alustamist Zessly'ga. Zessly kasutamise ajal võib teile teha teatud vaktsineerimisi, kuid teile ei tohi manustada elusvaktsiine (vaktsiine, mis sisaldavad elus nõrgestatud haigusetekitajat), sest need võivad põhjustada infektsioone.
- Kui te saite raseduse ajal Zessly't, võib ka teie lapsel esimesel eluaastal esineda kõrgenenud risk infektsiooni tekkeks elusvaktsiini manustamise tagajärjel. On oluline, et te räägite oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma Zessly 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 Zessly't, enne kui teie lapsele manustatakse mis tahes vaktsiini. Lisateavet vt lõigust „Rasedus ja imetamine".

Terapeutilised nakkusetekitajad

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

Kirurgilised operatsioonid või hambaraviprotseduurid

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

Maksaprobleemid

- Mõnedel infliksimabi saavatel patsientidel on tekkinud tõsised maksaprobleemid.

Rääkige kohe oma arstile, kui teil tekivad maksaprobleemide sümptomid ravi ajal Zessly'iga. Nähtudeks on silmade ja naha kollasus, tumepruuni värvusega uriin, valu või turse paremal ülakõhus, liigesevalud, nahalööbed või palavik.

Vererakkude väike arv

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

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

Immuunsüsteemi häire

- Mõnedel infliksimabi saavatel patsientidel on tekkinud sümptomid, mis viitavad luupusenimelisele immuunsüsteemi haigusele.

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

Lapsed ja noorukid

Eelnev info kehtib ka laste ja noorukite puhul. Lisaks:

- Mõnedel TNF-i blokeerivaid ravimeid, nagu infliksimabi, võtnud lastel ja teismelistel patsientidel esines vähi juhtumeid, sealhulgas ebatavalist tüüpi, mis mõnel korral lõppesid surmaga.
- Infliksimabi võtnud lastel tekkis infektsioone sagedamini kui täiskasvanutel.
- Lastel peavad soovitatavad vaktsineerimised olema teostatud enne ravi alustamist Zessly'ga. Ravi ajal Zessly'ga tohib lastele teha teatud vaktsineerimisi, kuid elusvaktsiine ei tohi Zessly kasutamise ajal manustada.

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

Muud ravimid ja Zessly

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 Zessly saamise ajal.

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud 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 rääkige oma arstile, kui te kasutate mõnda järgmistest ravimitest:

- ravimid, mis mõjutavad teie immuunsüsteemi;
- Kineret (anakinra). Zessly't ja Kineret'i ei tohi koos kasutada;
- Orencia (abatatsept). Zessly't ja Orencia't ei tohi koos kasutada.

Zessly kasutamise ajal ei tohi te saada elusvaktsiine. Kui kasutasite Zessly't raseduse ajal või kui te saate Zessly't imetamise ajal, rääkige 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, rääkige sellest oma arsti või apteekriga enne Zessly 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. Zessly't tohib kasutada raseduse või imetamise ajal üksnes juhul kui teie arst peab seda hädavajalikuks.
- Te peaksite vältima rasestumist, kui teid ravitakse Zessly'ga ja 6 kuud pärast seda, kui teil lõpetatakse Zessly-ravi. Vestelge oma arstiga rasestumisvastaste vahendite kasutamisest selle ravi ajal.
- Kui te saite raseduse ajal Zessly't, võib teie lapsel esineda kõrgenenud risk infektsiooni tekkeks.
- On oluline, et te räägite oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele oma Zessly kasutamisest enne, kui lapsele manustatakse mis tahes vaktsiini. Kui saite raseduse ajal Zessly't, võib BCG-vaktsiini (kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks) tegemine lapsele 12 kuu jooksul alates sünnist põhjustada raskete tüsistustega infektsiooni, sh surma. 12 kuu jooksul pärast sündi ei tohi teie laps saada elusvaktsiine, nagu BCG-vaktsiin, välja arvatud juhul kui teie lapse arst soovitab teisiti. Lisateavet vt vaktsineerimist kirjeldavast lõigust.

- Kui te imetate, on tähtis rääkida oma lapse arstile ja teistele tervishoiutöötajatele, et te kasutate Zessly't, enne kui teie lapsele manustatakse mis tahes vaktsiini. Imetamise ajal ei tohi teie laps saada elusvaktsiine, välja arvatud juhul kui teie lapse arst soovitab teisiti.
- On leitud, et lastel, kes on sündinud raseduse ajal infliksimabravi saanud naistele, on valgete vereliblede arv tõsiselt langenud. Kui teie lapsel on pidevalt palavikud või nakkused, võtke viivitamatult ühendust oma lapse arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine
Zessly ei mõjuta tõenäoliselt teie autojuhtimise või tööriistade või masinate käsitsemise võimet. Ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu või masinaid, kui te tunnete pärast Zessly saamist väsimust, pearinglust või tunnete end halvasti.

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

Zessly sisaldab polüsorbaati
Zessly sisaldab 0,5 mg polüsorbaat 80 (E 433) ühes viaalis, mis vastab 0,05 mg/ml-le manustamiskõlblikuks muudetud lahuses. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil/teie lapsel on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Zessly't kasutada

Reumatoidartriit
Tavaline annus on 3 mg iga kg kehakaalu kohta.

Psoriaatiline artriit, anküloseeriv spondüliit (Behterevi tõbi), psoriaas, haavandiline koliit ja Crohni tõbi
Tavaline annus on 5 mg iga kg kehakaalu kohta.

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

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

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

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

Kui teile manustatakse liiga palju Zessly't
Kuna seda ravimit manustab teile teie arst või haiglaõde, on ebatõenäoline, et teile manustatakse liiga suur kogus. Liiga suure koguse Zessly manustamisel puuduvad teadaolevalt kõrvaltoimed.

Kui te unustate või jätate Zessly-infusiooni vahele
Kui te unustate või jätate vahele kokkulepitud Zessly manustamise, pange endale niipea kui võimalik kirja uus aeg.

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 mõõdukad, kuid mõnedel patsientidel võivad esineda tõsised kõrvaltoimed ja need võivad vajada ravi. Kõrvaltoimed võivad tekkida ka pärast seda kui teie ravi Zessly'ga on lõppenud.

Informeerige oma arsti koheselt 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 pahkluude turse. Mõned neist kõrvaltoimetest võivad olla tõsised või eluohtlikud. Allergiline reaktsioon võib toimuda 2 tunni jooksul alates teie infusioonist või hiljem. Teiste kuni 12 päeva pärast teie infusiooni tekkida võivate allergiliste kõrvaltoimete nähtude hulka kuuluvad valu lihastes, palavik, liigesvalu või valu lõualuus, kurguvalu või peavalu;
- **südamehaiguse nähud**, nagu ebamugavustunne või valu rinnus, valu käsivarres, kõhuvalu, hingeldus, ärevus, joobnud tunne, pearinglus, minestus, higistamine, iiveldus, oksendamine, südamepekslemine või värinad rinnus, kiire või aeglane südame löögisagedus ja/ jalgade turse;
- **infektsiooni nähud (sealhulgas tuberkuloos)**, nagu palavik, väsimuse tunne, 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 nahasõlmekesed, sünnimärkide või naha värvuse muutused või ebatavaline veritsus tupest.
- **kopsuhaiguse nähud**, nagu köhimine, hingamisraskused või pitsitustunne rinnus;
- **närvisüsteemi haiguse nähud (sealhulgas silmaprobleemid)**, nagu insuldi nähud (järsku tekkiv tuimus või nõrkus näos, käes või jalas, eriti ühel kehapoolel; järsku tekkiv segasus, kõne- või arusaamise raskused; nägemishäired ühes või mõlemas silmas; raskused kõndimisel, pearinglus, tasakaalu või koordinatsiooni kadu või tugev peavalu), krambid, mis tahes kehaosa kihelustunne/tuimus või käte või jalgade nõrkus, silmanägemise muutused, nagu kahelinägemine või muud silmaprobleemid;
- **maksahaiguse** (sh B-hepatiidi infektsioon, kui teil on varem olnud B-hepatiit) **nähud**, nagu silmade või naha kollasus, tumepruuni värvusega uriin, valu või turse paremal ülakõhus, liigesevalud, nahalööbed või palavik;
- **immuunsüsteemi häire nähud**, nagu liigesevalu või lööve põskedel või käsivartel, mis on tundlik päikesevalguse suhtes (luupus), või köha, hingeldus, palavik või nahalööve (sarkoidoos);
- **verepildi muutuse nähud**, nagu pidev palavik, kergem verejooksu või sinikate teke, väikesed punased või lillad täpid nahal, mis on tingitud nahaalusest veritsusest, või kahvatus.
- **tõsiste nahaprobleemide nähud** nagu kehatüvel esinevad punakad märklaualaadsed täpid või ringjad laigud, mille keskel on tihti vill; naha irdumine ja ketendus (koorumine) suurtel aladel; haavandid suus, kurgus, ninas, suguelunditel ja silmades või väikesed mädasisaldusega punnid, mis võivad levida üle kogu keha. Nende nahareaktsioonidega võib kaasneda palavik.

Informeerige oma arsti kohe, kui te märkate midagi ülaltoodust.

Infliksimabi kasutamisel on esinenud järgmised kõrvaltoimed:

Väga sage: võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st
- kõhuvalu, halb enesetunne;
- viirusnakkused, nagu herpes või gripp;
- ülemiste hingamisteede nakkused, nt ninakõrvalurkepõletik;
- peavalu;
- infusioonist põhjustatud kõrvaltoime;
- valu.

Sage: võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st
- muutused maksa töös, maksaensüümide aktiivsuse tõus (kajastuvad vereproovides);
- kopsu- või rindkere infektsioonid, nagu bronhiit või kopsupõletik;
- raske või valulik hingamine, valu rinnus;
- verejooks maos või sooltes, kõhulahtisus, seedehäire, kõrvetised, kõhukinnisus;
- nõgestõve tüüpi lööve (nõgeslööve), sügelev lööve või nahakuivus;
- tasakaaluprobleemid või pearinglus;
- palavik, suurenenud higistamine;
- vereringeprobleemid, nagu madal või kõrge vererõhk;
- sinikate teke, kuumahood või ninaverejooks; soe, punane nahk (punetus);
- väsimuse või nõrkuse tunne;
- bakteriaalsed nakkused, nagu veremürgitus, mädapaise või nahapõletik (tselluliit);
- naha seeninfektsioon;
- vereprobleemid, nagu kehvveresus või madal valgete vereliblede arv;
- paistes lümfisõlmed;
- depressioon, uneprobleemid;
- silmaprobleemid, sealhulgas 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 1 inimesel 100-st
- verevarustuse puudulikkus, veeni turse;
- verekogumid väljaspool veresooni (hematoom) või verevalumite teke;
- nahaprobleemid, nagu villide teke, soolatüükad, naha ebatavaline värvumine või pigmentatsioon või turses huuled või nahapaksendid või punetav, ketendav ja irduv nahk;
- rasked allergilised reaktsioonid (nt anafülaksia), immuunsüsteemi häire, mida nimetatakse luupuseks, allergilised reaktsioonid 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;
- vapluskrambihood, närvisüsteemi häired;
- soolemulgustus või -ummistus, kõhuvalu või -krambid;
- kõhunäärme turse (pankreatiit);
- seeninfektsioonid, nagu pärmseene infektsioon või küünte seeninfektsioonid;
- kopsuprobleemid (nagu kopsuturse);

- vedelik kopsude ümber (pleuraefusioon);
- hingamisteede ahenemine kopsudes, mis põhjustab hingamisraskust;
- kopsu katvate kestade põletik, mis põhjustab teravat valu rinnus, mis tugevneb hingamisel (pleuriit);
- tuberkuloos;
- neerude infektsioonid;
- madal vereliistakute arv, liiga palju valgeid vereliblesid;
- tupeinfektsioonid;
- vereanalüüsi tulemus näitab, et teil on tekkinud oma keha vastased antikehad;
- vere kolesterooli- ja rasvasisalduse muutused;
- kehakaalu suurenemine (enamikul patsientidest suurenes kehakaal vähe).

Harv: võivad esineda kuni 1 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;
- hepatiit B infektsioon, kui teil on minevikus olnud hepatiit B;
- maksapõletik, mis on tekkinud immuunsüsteemi probleemi tõttu (autoimmuunne hepatiit);
- maksaprobleem, mis põhjustab naha või silmade kollasust (ikterus);
- ebanormaalne koeturse või –kasv;
- raske allergiline reaktsioon, mis võib põhjustada teadvuse kaotust ning mis võib olla eluohtlik (anafülaktiline šokk);
- väikeste veresoonte turse (vaskuliit);
- immuunhäired, mis võivad mõjutada kopse, nahka ja lümfisõlmi (nagu sarkoidoos);
- immuunrakkude kogumid, mis on tingitud põletikulisest vastusreaktsioonist (granulomatoossed kolded);
- huvi või emotsiooni puudus;
- tõsised nahaprobleemid, nagu toksiline epidermaalnekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom ja äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos;
- teised nahaprobleemid, nagu multiformne erüteem, lihhenoidsed reaktsioonid (sügelev punakaslilla nahalööve ja/või niidistikutaoline hallikasvalge muster limaskestadel), villid ja naha irdumine või mädakolded (furunkuloos);
- tõsised närvisüsteemi häired, nagu transversaalskleroos, hulgiskleroosi sarnane haigus, nägemisnärvipõletik või Guillaini-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 lillad täpid nahal, mis on tingitud nahaalusest veritsusest;
- kõrvalekalded immuunsüsteemi töös osaleva verevalgu (komplemendi faktor) väärtustes.

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel
- vähk lastel ja täiskasvanutel;
- harv verevähk, mis puudutab enamasti teismelisi poisse või noori mehi (hepatospleeniline T-raku lümfoom);
- maksapuudulikkus;
- Merkeli raku kartsinoom (üks nahavähi tüüp);
- Kaposi sarkoom, harvaesinev vähk, mis on seotud inimese herpesviirus 8 infektsiooniga. Kaposi sarkoom esineb tavaliselt lillade nahakahjustustena;
- dermatomüosiidiks (lihasnõrkus, millega kaasneb nahalööve) nimetatava seisundi halvenemine;
- südameinfarkt;

- insult;
- ajutine nägemise kaotus infusiooni ajal või 2 tunni jooksul pärast infusiooni;
- infektsioon pärast elusvaktsiini kasutamist, sest immuunsüsteem on nõrgestatud;
- probleemid pärast meditsiinilist protseduuri (sh infektsiooniga seotud ja infektsiooniga mitteseotud probleemid).

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

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

5. Kuidas Zessly't säilitada

Üldiselt säilitavad Zessly't tervishoiutöötajad. Säilitamistingimused, juhul kui te peaksite neid vajama, on järgmised:
- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast märget „EXP". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C…8 °C).
- Seda ravimit võib hoida originaalpakendis väljaspool külmkappi temperatuuril kuni 30 °C ühekordselt kuni 6 kuu jooksul, kuid mitte kauem kui algne kõlblikkusaeg. Sellisel juhul ei tohi ravimit enam külmkappi 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 Zessly on infusiooniks ette valmistatud, soovitatakse see manustada niipea kui võimalik (3 tunni jooksul). Siiski, kui lahus on valmistatud bakterivabades tingimustes, võib seda hoida külmkapis 2 °C…8 °C juures 24 tundi.
- Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate värvuse muutust või kui see sisaldab võõrkehi.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Zessly sisaldab
- Toimeaine on infliksimab. Iga viaal sisaldab 100 mg infliksimabi. Pärast ettevalmistamist sisaldab iga ml lahust 10 mg infliksimabi.
- Teised koostisosad on dinaatriumsuksinaatheksahüdraat, suksiinhape, sahharoos, polüsorbaat 80 (E 433) (vt lõik 2).

Kuidas Zessly välja näeb ja pakendi sisu
Zessly on saadaval klaasviaalides, mis sisaldavad infusioonilahuse kontsentraadi pulbrit (kontsentraadi pulber). Pulber on valge.
Zessly on saadaval 1, 2, 3, 4 või 5 viaaliga pakendites. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

Tootja

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austria

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

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

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

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

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

Danmark/Norge/Ísland/Sverige
Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland
Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

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

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

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

France
Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

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

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

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

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

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

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

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

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

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

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

Ireland
Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

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

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

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

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Patsientidele, keda ravitakse infliksimabiga, peab andma patsiendi meeldetuletuskaardi.

Kasutamise ja käsitsemise juhend – säilitamistingimused

Hoida temperatuuril 2 °C…8 °C.

Ületamata algset kõlblikkusaega, võib Zessly't hoida temperatuuril kuni 30 °C ühekordselt kuni 6 kuu jooksul. Uus kõlblikkusaeg tuleb kirjutada karbile. Pärast külmkapist eemaldamist ei tohi Zessly't külmkappi tagasi panna.

Kasutamise ja käsitsemise juhend – lahustamine, lahjendamine ja manustamine

Bioloogiliste ravimite jälgitavuse parandamiseks peavad manustatud ravimi nimi ja partii number olema selgelt dokumenteeritud.

1. Arvestage välja vajaliku annuse suurus ja Zessly vajaminevate viaalide hulk. Iga Zessly viaal sisaldab 100 mg infliksimabi. Arvestage välja kasutamisvalmis Zessly lahuse kogumaht.

2. Lahustage aseptilistes tingimustes iga Zessly-viaali sisu 10 ml süstevees, kasutades selleks 21 G (0,8 mm) või peenema nõelaga süstalt. Eemaldage viaali kaitse ja pühkige kork 70%-lise alkoholiga niisutatud tupsuga puhtaks. Suruge nõel läbi viaali kummikorgi keskosa ja juhtige süstevee juga vastu viaali klaasseina. Liigutage lahust viaali õrnalt keerutades, et pulber lahustuks. Vältige pikaajalist ja jõulist raputamist. ÄRGE LOKSUTAGE. Kasutamiskõlblikuks muutmise käigus moodustub lahuses sageli vahtu. Laske valmistatud lahusel 5 minutit seista. Kontrollige, et lahus oleks värvitu või helepruunikas ja opalestseeruv. Kuna infliksimab on valk, võivad lahuses moodustuda mõned väikesed läbipaistvad osakesed. Lahust ei tohi kasutada, kui märkate hägustumist, värvuse muutumist või muid võõrkehi.

3. Lahjendage kogu kasutamiseks valmistatud Zessly süstelahus 250 ml-sse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahusesse. Ärge lahjendage manustamiskõlblikuks muudetud Zessly-lahust ühegi teise lahusega. Lahjendamiseks eemaldage esmalt 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi sisaldavast 250 ml-st klaaspudelist või infusioonikotist Zessly süstelahusega võrdne maht naatriumkloriidi lahust. Lisage kogu valmistatud Zessly-lahus aeglaselt 250 ml infusioonipudelisse või -kotti. Segage õrnalt. 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).

4. Infundeerige lahus perioodi jooksul, mis ei oleks lühem soovituslikust infusiooniajast. Preparaadi manustamiseks kasutage ainult steriilset, mittepürogeenset, madala valgusiduvusega filtrit (poori suurus 1,2 µm või väiksem). Kuna preparaadis ei ole säilitusaineid, on soovitav alustada infusioonilahuse manustamist võimalikult ruttu, hiljemalt 3 tunni jooksul manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise hetkest. Kui lahus on valmistatud aseptilistes tingimustes ja säilitatud temperatuuril 2 °C.8 °C võib Zessly infusioonilahust kasutada 24 tunni jooksul. Ärge säilitage järele jäänud infusioonilahust järgmiseks kasutamiskorraks.

5. Füüsikalisi ja biokeemilisi sobivusuuringuid Zessly samaaegseks manustamiseks teiste ravimitega ei ole tehtud. Ärge infundeerige Zessly't teiste ravimitega sama veenitee kaudu.

6. Enne ravimi manustamist kontrollige Zessly't visuaalselt, et neis ei esineks pretsipitaate ja värvuse muutusi. Lahust ei tohi kasutada, kui märkate hägustumist, värvuse muutumist või muid võõrkehi.

7. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.