

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zessly 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioipullo sisältää 100 mg infliksimabia (infliximab.). Infliksimabi on kimeerinen ihmisen ja hiiren IgG1 monoklonaalinen vasta-aine, joka on tuotettu rekombinantti DNA -teknologialla kiinanhamsterin munasarjojen (Chinese hamster ovary, CHO) soluissa. Veteen liuottamisen jälkeen yksi millilitra liuosta sisältää 10 mg infliksimabia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten)

Kuiva-aine on kylmäkuivattu, valkoinen pelletti.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### **Nivelreuma**

Zessly, yhdessä metotreksaatin kanssa, on tarkoitettu vähentämään taudin merkkejä ja oireita sekä parantamaan fyysistä toimintakykyä:

- aikuisille potilaille, joiden tauti on aktiivinen, kun antireumaattisilla lääkkeillä, mukaan lukien metotreksaatti, on saatu riittämätön vaste
- aikuisille potilaille, joiden tauti on vaikea, aktiivinen ja etenevä ja joita ei ole aiemmin hoidettu metotreksaattilla tai muilla antireumaattisilla lääkkeillä.

Näissä potilasryhmissä nivelvaurioiden etenemisnopeuden hidastuminen on osoitettu nivelten röntgenkuvien perusteella (ks. kohta 5.1).

#### **Crohnin tauti aikuisilla**

Zessly on tarkoitettu:

- keskivaikean tai vaikean, aktiivisen Crohnin taudin hoitoon aikuisille potilaille, jotka eivät ole respondoineet huolimatta täysimääräisestä ja riittävästä kortikosteroidi- ja/tai immunosuppressanttihoidosta; tai jotka eivät siedä näitä hoitoja tai joilla jokin lääketieteellinen vasta-aihe estää niiden käytön.
- fistuloivan, aktiivisen Crohnin taudin hoitoon aikuisille potilaille, jotka eivät ole respondoineet huolimatta täysimääräisestä ja riittävästä tavanomaisesta hoidosta (mukaan lukien antibiootit, dreneeraus ja immunosuppressiivinen hoito).

#### **Crohnin tauti lapsilla**

Zessly on tarkoitettu vaikean, aktiivisen Crohnin taudin hoitoon 6–17-vuotiaille lapsille ja nuorille, jotka eivät ole respondoineet perinteiselle hoidolle mukaan lukien kortikosteroidi, immunomodulaattori ja ensisijainen ruokavaliohoito, tai jotka eivät siedä näitä hoitoja tai joilla jokin vasta-aihe estää niiden käytön. Infliksimabia on tutkittu vain yhdistettynä perinteiseen immunosuppressiiviseen hoitoon.

## **Haavainen koliitti**

Zessly on tarkoitettu keskivaikean tai vaikean aktiivisen haavaisen koliitin hoitoon aikuisille potilaille, joilla ei ole saatu riittävää vastetta perinteisellä hoidolla mukaan lukien kortikosteroidit ja 6-merkaptopuriini tai atsatiopriini, tai jotka eivät siedä näitä hoitoja tai joilla jokin lääketieteellinen vasta-aihe estää niiden käytön.

## **Haavainen koliitti lapsilla**

Zessly on tarkoitettu vaikean, aktiivisen haavaisen koliitin hoitoon 6–17-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla ei ole saatu riittävää vastetta perinteisellä hoidolla mukaan lukien kortikosteroidit ja 6-merkaptopuriini tai atsatiopriini, tai jotka eivät siedä näitä hoitoja tai joilla jokin lääketieteellinen vasta-aihe estää niiden käytön.

## **Selkärankareuma**

Zessly on tarkoitettu vaikean, aktiivisen selkärankareuman hoitoon aikuisille potilaille, kun tavanomaisilla hoitomuodoilla saatu vaste on ollut riittämätön.

## **Nivelpsoriaasi**

Zessly on tarkoitettu aktiivisen ja etenevän nivelpsoriaasin hoitoon aikuisille potilaille, kun aiemmilla antireumaattisilla lääkkeillä ei ole saatu riittävää vastetta.

Zessly annetaan:

- yhdessä metotreksaatin kanssa
- tai yksinään potilaille, jotka eivät siedä metotreksaattia tai joilla on vasta-aihe sen käytölle.

Infliksiabin on osoitettu parantavan fyysistä toimintakykyä nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla sekä hidastavan perifeeristen nivelvaurioiden etenemisnopeutta röntgenkuvien perusteella potilailla, joilla on polyartikulaarisia symmetrisiä taudin alalajeja (ks. kohta 5.1).

## **Psoriaasi**

Zessly on tarkoitettu kohtalaisen tai vaikean plakkipsoriaasin hoitoon aikuisille potilaille, jotka eivät ole saaneet hoitovastetta tai joilla on vasta-aihe tai jotka eivät siedä muita systeemisiä hoitoja mukaan lukien siklosporiini, metotreksaatti tai PUVA (ks. kohta 5.1).

## **4.2 Annostus ja antotapa**

Zessly-hoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt nivelreuman, tulehduksellisten suolistosairauksien, selkärankareuman, nivelpsoriaasin tai psoriaasin diagnosointiin ja hoitoon. Zessly annetaan laskimoon. Zessly-infuusio tulee antaa infuusioon liittyvien ongelmien havaitsemiseen koulutettujen, pätevien terveydenhuollon ammattilaisten toimesta. Zessly-hoitoa saaville potilaille annetaan pakkausseloste sekä potilaskortti.

Zessly-hoidon aikana optimoidaan muun samanaikaisen hoidon esim. kortikosteroidien ja immunosuppressanttien käyttö.

### **Annostus**

#### Aikuiset (≥ 18-vuotiaat)

##### Nivelreuma

3 mg/kg laskimoon annettuna infuusiona ja sen jälkeen 3 mg/kg infuusiota 2 ja 6 viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta. Tämän jälkeen infuusio joka 8. viikko.

Zessly pitää antaa samanaikaisesti metotreksaatin kanssa.

Käytettävissä olevien tietojen mukaan kliininen vaste saavutetaan yleensä 12 viikon kuluessa hoidon aloituksesta. Jos potilaan saama vaste on riittämätön tai vaste häviää tämän jakson jälkeen, voidaan harkita annoksen nostamista asteittain, noin 1,5 mg/kg kerrallaan, jopa suurimpaan annokseen 7,5 mg/kg joka 8. viikko asti. Vaihtoehtoisesti voidaan harkita annosta 3 mg/kg jopa 4 viikon välein. Jos saavutetaan riittävä vaste, potilas jatkaa valitulla annoksella tai annostiheydellä. Hoidon jatkamista harkitaan tarkoin niillä potilailla, joilla ei nähdä merkkejä hoidollisesta hyödystä ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana tai annoksen muuttamisen jälkeen.

#### Keskivaikea tai vaikea, aktiivinen Crohnin tauti

5 mg/kg laskimoon annettuna infuusiona, jonka jälkeen annetaan 5 mg/kg lisäinfuusio 2 viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta. Jos potilas ei ole saanut vastetta 2 annoksen jälkeen, infliksimabihoitoa ei pidä jatkaa. Käytettävissä olevat tiedot eivät puolla infliksimabihoidon jatkamista, ellei potilas saa vastetta kuuden viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta.

Hoitovasteen saavilla potilailla hoitoa jatketaan seuraavilla vaihtoehtoisilla tavoilla:

- Ylläpitohoito: 5 mg/kg lisäinfuusio 6 viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta. Tämän jälkeen infuusio joka 8. viikko tai
- Uusintahoito: Jos taudin merkit ja oireet ilmaantuvat uudelleen, annetaan 5 mg/kg infuusio (ks. jäljempänä kohta ”Uusintahoito” sekä kohta 4.4).

Vaikka vertailevaa tietoa ei ole, rajalliset tiedot potilailla, jotka aluksi saivat vasteen 5 mg/kg annoksella, mutta joilla vaste sitten katosi, osoittavat, että joillain potilailla vaste voidaan saada uudelleen annosta nostamalla (ks. kohta 5.1). Hoidon jatkamista harkitaan tarkoin potilailla, joilla ei havaita merkkejä terapeuttisesta hyödystä annosmuutoksen jälkeen.

#### Fistuloiva, aktiivinen Crohnin tauti

5 mg/kg laskimoon annettuna infuusiona, jonka jälkeen annetaan 5 mg/kg infuusiota 2 ja 6 viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta. Jos potilas ei ole saanut vastetta kolmen annoksen jälkeen, infliksimabihoitoa ei pidä jatkaa.

Hoitovasteen saavilla potilailla hoitoa jatketaan seuraavilla vaihtoehtoisilla tavoilla:

- Ylläpitohoito: 5 mg/kg lisäinfuusiota joka 8. viikko tai
- Uusintahoito: 5 mg/kg infuusio, mikäli taudin merkit ja oireet uusiutuvat, ja sen jälkeen 5 mg/kg infuusiota joka 8. viikko (ks. jäljempänä kohta ”Uusintahoito” sekä kohta 4.4).

Vaikka vertailevaa tietoa ei ole, rajalliset tiedot potilailla, jotka ensin saivat vasteen 5 mg/kg annoksella, mutta joilta vaste sitten katosi, osoittavat, että joillain potilailla vaste voidaan saada uudelleen annosta nostamalla (ks. kohta 5.1). Hoidon jatkamista harkitaan tarkoin potilailla, joilla ei havaita merkkejä terapeuttisesta hyödystä annosmuutoksen jälkeen.

Crohnin taudissa uusintahoidosta, kun taudin merkit ja oireet uusiutuvat, on vain rajoitetusti tietoa. Näiden hoitovaihtoehtojen hyöty/haitta -suhteesta jatkuvassa hoidossa ei ole vertailevaa tietoa.

#### Haavainen koliitti

5 mg/kg laskimoon annettuna infuusiona ja sen jälkeen 5 mg/kg infuusiota 2 ja 6 viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta, sitten 8 viikon välein.

Käytettävissä olevien tietojen mukaan kliininen vaste saavutetaan yleensä 14 viikon kuluessa hoidon aloituksesta, ts. kolmen annoksen jälkeen. Hoidon jatkamista harkitaan tarkoin niillä potilailla, joilla tänä aikana ei nähdä merkkejä hoidollisesta hyödystä.

### Selkärankareuma

5 mg/kg laskimoon annettuna infuusiona ja sen jälkeen 5 mg/kg infuusiot 2 ja 6 viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta, sitten 6–8 viikon välein. Jos potilas ei ole saanut hoitovastetta 6 viikon hoidon jälkeen (ts. kahden annoksen jälkeen), infliksimabihoitoa ei pidä jatkaa.

### Nivelpsoriaasi

5 mg/kg laskimoon annettuna infuusiona ja sen jälkeen 5 mg/kg infuusiot 2 ja 6 viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta. Tämän jälkeen infuusio joka 8. viikko.

### Psoriaasi

5 mg/kg laskimoon annettuna infuusiona ja sen jälkeen 5 mg/kg infuusiot 2 ja 6 viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta. Tämän jälkeen infuusio joka 8. viikko. Jos potilas ei ole saanut hoitovastetta 14 viikon hoidon jälkeen (ts. 4 annoksen jälkeen), infliksimabihoitoa ei pidä jatkaa.

### Uusintahoitto Crohnin taudissa ja nivelreumassa

Jos taudin merkit ja oireet uusiutuvat, Zessly-valmistetta voidaan antaa potilaalle uudelleen 16 viikon kuluessa edellisestä infuusiosta. Kliinisissä tutkimuksissa viivästyneet yliherkkyysoireet ovat olleet harvinaisia, ja niitä on esiintynyt alle vuoden pituisten infliksimabihoidosten jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Uusintahoidon turvallisuutta ja tehoa yli 16 viikon pituisen infliksimabihoidon jälkeen ei ole osoitettu. Tämä koskee sekä Crohnin tautia sairastavia potilaita että nivelreumapotilaita.

### Uusintahoitto haavaisessa koliitissa

Muunlaisen kuin 8 viikon välein annettavan uusintahoidon tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

### Uusintahoitto selkärankareumassa

Muunlaisen kuin 6 - 8 viikon välein annettavan uusintahoidon tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

### Uusintahoitto nivelpsoriaasissa

Muunlaisen kuin 8 viikon välein annettavan uusintahoidon tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

### Uusintahoitto psoriaasissa

Suppeat kokemukset uusintahoidosta, jossa annettiin yksi infliksimabiannos psoriaasin hoitoon 20 viikon pituisen jakson jälkeen, osoittavat tehon vähenevän sekä lievien tai kohtalaisten infuusioreaktioiden esiintymistiheyden lisääntyvän verrattuna tilanteeseen hoitoa aloitettaessa (ks. kohta 5.1).

Suppeat kokemukset tilanteista, joissa hoito aloitetaan uudelleen taudin pahenemismuutoksen jälkeen, osoittavat infuusioreaktioiden, myös vakavien, esiintymistiheyden olevan korkeampi aloitettaessa uudella induktiohoitoannostuksella verrattuna ylläpitohoitoon joka 8. viikko (ks. kohta 4.8).

### Uusintahoitto eri käyttöaiheissa

Jos ylläpitohoito on keskeytetty ja hoidon aloittaminen uudelleen on tarpeen, aloitusta uudella induktioannostuksella ei suositella (ks. kohta 4.8). Tässä tilanteessa Zessly-valmisteen anto pitää aloittaa uudelleen kerta-annoksella ja sen jälkeen jatkaen edellä annettuja ylläpitohoitoannostuksia noudattaen.

## Erityiset potilasryhmät

### Iäkkäät

Infliksimabilla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia iäkkäillä potilailla. Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu merkittäviä iästä riippuvia eroavuuksia puhdistumassa tai jakautumistilavuudessa. Annoksen muuttaminen iän takia ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2). Lisätietoja infliksimabin turvallisuudesta iäkkäille potilaille (ks.kohdat 4.4 ja 4.8).

### Munuaisten ja/tai maksan vajaatoiminta

Infliksimabilla ei ole tehty tutkimuksia näissä potilasryhmissä. Annossuosituksia ei voida antaa (ks. kohta 5.2).

### Pediatriset potilaat

#### *Crohnin tauti (6–17-vuotiaat)*

5 mg/kg laskimoon annettuna infuusiona ja sen jälkeen 5 mg/kg lisäannokset 2 ja 6 viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta, sitten 8 viikon välein. Käytettävissä olevat tiedot eivät puolla infliksimabihoidon jatkamista lapsille ja nuorille, jotka eivät ole saaneet vastetta 10 ensimmäisen hoitoviikon aikana (ks. kohta 5.1).

Joillain potilailla saatetaan tarvita lyhyempi annosväli kliinisen hyödyn ylläpitämiseksi, kun taas toisilla saattaa riittää pidempikin annosväli. Potilailla, joilla annosväliä on lyhennetty alle 8 viikkoon, haittavaikutusten riski saattaa olla suurentunut. Hoidon jatkamista lyhennetyllä annosvälillä on tarkoin harkittava niillä potilailla, joilla ei havaita hoidollista lisähyötyä annosvälin muuttamisen jälkeen.

Infliksimabin turvallisuutta ja tehoa alle 6-vuotiailla Crohnin tautia sairastavilla lapsilla ei ole tutkittu. Saatavissa olevan farmakokineettisen tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta alle 6-vuotiaille lapsille.

#### *Haavainen koliitti (6–17-vuotiaat)*

5 mg/kg laskimoon ja sen jälkeen 5 mg/kg lisäannokset 2 ja 6 viikon kuluttua ensimmäisestä infuusiosta, sitten 8 viikon välein. Käytettävissä olevat tiedot eivät puolla infliksimabihoidon jatkamista lapsipotilaille, jotka eivät ole saaneet vastetta 8 ensimmäisen hoitoviikon aikana (ks. kohta 5.1).

Infliksimabin turvallisuutta ja tehoa alle 6-vuotiailla haavaista koliittia sairastavilla lapsilla ei ole tutkittu. Saatavissa olevan farmakokineettisen tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta alle 6-vuotiaille lapsille.

#### *Psoriaasi*

Infliksimabin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten psoriaasin hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

#### *Lastenreuma (juveniili idiopaattinen artriitti), nivelpsoriaasi ja selkärankareuma*

Infliksimabin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten lastenreuman, nivelpsoriaasin ja selkärankareuman hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

## *Lastenreuma (juveniili reumatoidiartriitti)*

Infliksimabin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten lastenreuman hoidossa ei ole varmistettu. Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

### **Antotapa**

Zessly annetaan laskimoon 2 tunnin kestoisena infuusiona. Zessly-valmistetta saaneita potilaita pitää tarkkailla vähintään 1–2 tunnin ajan infuusion lopettamisen jälkeen välittömien infuusioon liittyvien reaktioiden varalta. Ensiaputarvikkeita kuten adrenaliinia, antihistamiineja, kortikosteroideja ja intubointivälineet pitää olla saatavilla. Potilaille voidaan antaa ennalta esim. antihistamiinia, hydrokortisonia ja/tai parasetamolia, ja infuusionopeutta voidaan pienentää infuusioon liittyvien reaktioiden riskin vähentämiseksi erityisesti, jos infuusioon liittyviä reaktioita on ilmennyt aiemmin (ks. kohta 4.4).

### Nopeutetut infuusiot kaikissa käyttöaiheissa aikuisilla

Tarkoin valikoiduille aikuisille potilaille, jotka ovat sietäneet vähintään 3 ensimmäistä 2 tunnin kestoista Zessly-infuusiota (induktiovaihe) ja saavat ylläpitohoitoa, voidaan harkita seuraavien infuusioiden antamista vähintään 1 tunnin kestoisina. Jos nopeutetun infuusion yhteydessä ilmenee infuusioreaktio, seuraavia infuusioita annettaessa on syytä harkita hitaampaa infuusionopeutta, mikäli hoitoa jatketaan. Nopeutettuja infuusioita ei ole tutkittu yli 6 mg/kg:n annoksilla (ks. kohta 4.8).

Lääkkeen käyttöön valmistaminen ja anto, ks. kohta 6.6.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille hiiriproteiineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Potilaat, joilla on tuberkuloosi tai muu vakava infektio kuten sepsis, absessi ja opportunisti-infektio (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on kohtalainen tai vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA:n luokat III-IV) (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### **Jäljitettävyys**

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

#### **Infuusioreaktiot ja yliherkkyys**

Infliksimabin käyttöön on liittynyt välittömiä infuusioreaktioita mukaan lukien anafylaktinen sokki sekä viivästyneitä yliherkkyysreaktioita (ks. kohta 4.8).

Välittömät infuusioreaktiot, mukaan lukien anafylaktiset reaktiot, saattavat ilmaantua joko infuusion aikana (välittömästi) tai muutaman tunnin kuluessa infuusiosta. Jos välittömiä infuusioreaktioita ilmenee, infuusio keskeytetään viipymättä. Ensiaputarvikkeita, kuten adrenaliinia, antihistamiineja, kortikosteroideja ja intubointivälineet pitää olla saatavilla. Potilaille voidaan antaa ennalta hoitoa, esim. antihistamiinia, hydrokortisonia ja/tai parasetamolia, estämään lievät ja ohimenevät reaktiot.

Infliksimabille saattaa kehittyä vasta-aineita, ja ne ovat olleet yhteydessä infuusioreaktioiden lisääntyneeseen esiintymiseen. Pieni osa infuusioreaktioista oli vakavia yliherkkyysreaktioita. Infliksimabi vasta-aineiden kehittymisen ja lyhentyneen vasteen keston välillä on havaittu yhteys.

Immunomodulaattorien samanaikaiseen antamiseen on liittynyt alhaisempi infliksimabi vasta-aineiden esiintymistiheys ja infuusioreaktioiden vähentynyt ilmaantuvuus.

Samanaikaisen immunomodulaattorihoidon vaikutus oli selvempi potilailla, jotka saivat jaksottaista hoitoa kuin niillä, jotka saivat ylläpitohoitoa. Potilailla, joilla immunosuppressanttihoito keskeytetään ennen infliksimabihoitoa tai sen aikana, näiden vasta-aineiden kehittyminen on todennäköisempää. Infliksimabi vasta-aineita ei aina voida määrittää seeruminäytteistä. Vaikeiden reaktioiden ilmaantuessa on annettava oireenmukaista hoitoa, eikä Zessly-infuusioita enää jatkossa saa antaa (ks. kohta 4.8).

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu viivästyneitä yliherkkyysoireita. Käytettävissä olevat tiedot viittaavat viivästyneiden yliherkkyysoireiden mahdollisuuden lisääntyvän, kun infliksimabitauko pitenee. Potilasta neuvotaan ottamaan välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos jokin viivästynyt haittavaikutus ilmaantuu (ks. kohta 4.8). Jos potilas saa uusintahoittoa pitkän hoidottoman jakson jälkeen, häntä on tarkkailtava huolellisesti viivästyneen yliherkkyysoireiden ja merkkien varalta.

## **Infektiot**

Potilaita on seurattava huolellisesti infektioiden, mukaan lukien tuberkuloosi, varalta ennen Zessly-hoitoa, sen aikana ja sen jälkeen. Koska infliksimabin eliminaatio saattaa kestää jopa kuusi kuukautta, potilaan seuranta jatketaan koko tämän ajan. Zessly-hoitoa ei enää jatkossa saa antaa, jos potilaalle kehittyy vakava infektio tai sepsis.

Varovaisuutta pitää noudattaa, kun Zessly-valmisteen antamista harkitaan potilaille, joilla on krooninen infektio tai joilla on ollut toistuvia infektiota, ja jotka saavat samanaikaisesti immunosuppressiivista hoitoa. Potilaita neuvotaan välttämään altistumista mahdollisille infektiotekijöille tilanteen mukaan.

Tuumorinekroositekijä-alfa ( $TNF_{\alpha}$ ) toimii välillisenä tulehduksen aiheuttajana ja moduloi immuunivasteita. Tutkimustulokset osoittavat, että  $TNF_{\alpha}$ :lla on keskeinen asema solunsisäisten infektioiden parantumisessa.

Kliiniset kokemukset osoittavat, että joillain infliksimabia saaneilla potilailla vastustuskyky infektiota vastaan on alentunut.

Tulee huomioida, että  $TNF_{\alpha}$ -n suppressio saattaa peittää infektion oireita kuten kuumeen. Vakaviin infektiioihin liittyvien poikkeavien kliinisten ilmenemisten sekä harvinaisiin ja poikkeuksellisiin infektiioihin liittyvien tyypillisten kliinisten ilmenemisten varhainen tunnistaminen on ratkaisevan tärkeää, jotta diagnoosin ja hoidon viivästyminen minimoitaisiin.

Potilaat, jotka käyttävät TNF-salpaajia, ovat alttiimpia saamaan vakavia infektiota.

Infliksimabia saaneilla potilailla on havaittu tuberkuloosia, bakteeri-infektioita, mukaan lukien sepsis ja keuhkokuume, invasiivisia sieni-, virus- ja muita opportunisti-infektioita. Jotkut näistä infektiosta ovat olleet fataaleja; yleisimmin raportoituja opportunisti-infektioita, joilla kuolleisuus on yli 5 %, ovat pneumokystoosi, kandidiaasi, listerioosi ja aspergilloosi.

Potilaita, joille kehittyy uusi infektio Zessly-hoidon aikana, tarkkaillaan huolellisesti, ja heille tehdään täydellinen diagnostinen arviointi. Zessly-hoidon antaminen keskeytetään, jos potilaalle kehittyy uusi vakava infektio tai sepsis, ja hänelle aloitetaan asianmukainen antimikrobinen tai antifungaalinen hoito, kunnes infektio on saatu hallintaan.

## Tuberkuloosi

Infliksimabia saaneilla potilailla on raportoitu aktiivista tuberkuloosia. Merkitsevä on, että suurimmassa osassa näistä raporteista tuberkuloosi oli muualle kuin keuhkoihin paikantuvaa, ilmeten joko paikallisena tai laajalle levinneenä tautina.



Ennen Zessly-hoidon aloittamista kaikilta potilailta on arvioitava sekä aktiivinen että inaktiivinen (latentti) tuberkuloosi. Tähän arviointiin pitää kuulua yksityiskohtainen selvitys potilaan aiemmista sairauksista, mukaan lukien henkilökohtainen tuberkuloositausta tai mahdolliset aiemmat tuberkuloosikontaktit, sekä aiempi ja/tai nykyinen immunosuppressanttihoito. Kaikille potilaille tehdään (paikallisia suosituksia soveltaen) asianmukaiset seulontakokeet (esim. tuberkuliinikoe, keuhkoröntgen ja/tai gammainterferonitesti). On suositeltavaa, että näiden testien suorittaminen kirjataan potilaalle annettavaan erityiseen potilaskorttiin. Koetuloksia arvioitaessa on syytä muistaa, että tuberkuliinikokeesta on mahdollista saada väärää negatiivisia tuloksia, erityisesti vakavasti sairailta potilailla tai immunosuppressoituilla potilailla.

Jos potilaalla todetaan aktiivinen tuberkuloosi, Zessly-hoitoa ei saa aloittaa (ks. kohta 4.3).

Jos epäillään latenttia tuberkuloosia, konsultoidaan tuberkuloosin hoitoon perehtynyttä lääkärää. Kaikissa alla kuvatuissa tilanteissa on Zessly-valmisteen hyöty/haitta -suhdetta harkittava erittäin huolellisesti.

Jos todetaan inaktiivinen (latentti) tuberkuloosi, latentin tuberkuloosin hoitoon on aloitettava tuberkuloosilääkitys paikallisten hoitosuosittelujen mukaisesti ennen Zessly-hoidon aloittamista.

Potilaille, joilla on useita tai merkittäviä tuberkuloosin riskitekijöitä ja joilla tulos latentin tuberkuloosin seulontakokeesta oli negatiivinen, pitää harkita tuberkuloosilääkitystä ennen Zessly-hoidon aloittamista.

Tuberkuloosilääkitystä pitää myös harkita ennen Zessly-hoidon aloittamista potilaille, joilla on aiemmin ollut latentti tai aktiivinen tuberkuloosi, ja joilla asianmukaisen lääkekuurin antoa ei voida varmistaa.

Muutamia tapauksia aktiivista tuberkuloosia on raportoitu infliksimabihoitoa saaneilla potilailla latentin tuberkuloosin hoidon aikana sekä sen jälkeen.

Kaikkia potilaita neuvotaan ottamaan yhteyttä terveydenhoitohenkilökuntaan, jos Zessly-hoidon aikana tai sen jälkeen ilmenee mahdollisia tuberkuloosin merkkejä ja/tai oireita (kuten itsepintaista yskää, laihtumista/painon alenemista, lievää kuumetta).

### Invasiiviset sieni-infektiot

Zessly-hoitoa saavilla potilailla on syytä epäillä invasiivista sieni-infektiota, kuten aspergilloosia, kandidiaasia, pneumokystoosia, histoplasmoosia, koksidioidomykoosia tai blastomykoosia, jos heille kehittyy vakava systeeminen sairaus. Lisäksi näitä potilaita tutkittaessa on syytä jo aikaisessa vaiheessa konsultoida invasiivisten sieni-infektioiden diagnoosiin ja hoitoon perehtynyttä lääkärää. Invasiiviset sieni-infektiot voivat ilmetä ennemmin laajalle levinneinä kuin paikallisina sairauksina. Antigeeni- sekä vasta-ainetestit voivat olla negatiivisia joillain potilailla, joilla on aktiivinen infektio. Asianmukaista empiiristä hoitoa on syytä harkita samalla kun tehdään diagnostinen arvio, ottaen huomioon sekä vaikean sieni-infektion riskin että sienilääkityksen riskit.

Potilailla, jotka ovat asuneet tai matkustaneet alueilla, joissa invasiivisia sieni-infektioita kuten histoplasmoosia, koksidioidomykoosia tai blastomykoosia esiintyy endeemisenä, Zessly-hoidon hyödyt ja riskit on arvioitava huolellisesti ennen Zessly-hoidon aloittamista.

### Fistuloiva Crohnin tauti

Potilaille, joilla on fistuloiva Crohnin tauti ja akuutteja märkiviä fisteleitä, ei pidä aloittaa Zessly-hoitoa ennen kuin mahdollisen infektion lähde, erityisesti absessi, on suljettu pois (ks. kohta 4.3).

## **B-hepatiitin (HBV) reaktivaatio**

B-hepatiitin reaktivaatiota on esiintynyt potilailla, jotka ovat saaneet TNF-estäjää, mukaan lukien infliksimabi, ja jotka ovat tämän viruksen kroonisia kantajia. Jotkut tapauksista ovat johtaneet kuolemaan.

Potilailta pitää testata HBV-infektio ennen Zessly-hoidon aloitusta. Jos HBV-infektioestimen tulos on positiivinen, on suositeltavaa konsultoida hepatiitti B:n hoitoon erikoistunutta lääkäriä. HBV:n kantajia, joille Zessly-hoito on tarpeen, tarkkaillaan huolellisesti aktiivisen HBV-infektion merkkien ja oireiden varalta hoidon ajan sekä useita kuukausia hoidon lopettamisen jälkeen. Ei ole olemassa riittäviä tietoja HBV:tä kantavien potilaiden HBV-reaktivaation estosta käytettäessä viruslääkkeitä samanaikaisesti TNF-estäjän kanssa. Jos potilaalle kehittyy HBV-infektion reaktivaatio, Zessly-hoito lopetetaan ja aloitetaan tehokas antiviraalinen lääkitys sekä asianmukainen supportiivinen hoito.

## **Maksan ja sappien liittyvät tapahtumat**

Infliksimabin markkinoillaolon aikana on havaittu ikterusta ja ei-tarttuvaa hepatiittia, joista muutamissa on todettu autoimmunihepatiitin piirteitä. Yksittäisiä maksansiirtoon tai kuolemaan johtaneita maksan vajaatoiminnan tapauksia on havaittu. Jos potilaalla on maksan vajaatoiminnan oireita tai merkkejä, häneltä arvioidaan maksavauriota osoittavat merkit. Jos kehittyy ikterusta ja/tai ALAT-arvo kohoaa vähintään 5-kertaiseksi normaalin ylärajasta, Zessly-hoito keskeytetään ja poikkeavuus selvitetään tarkasti.

## **TNF-alfa-estäjän ja anakinran samanaikainen käyttö**

Kliinisissä tutkimuksissa todettiin vakavia infektoita ja neutropeniaa annettaessa samanaikaisesti anakinraa ja toista TNF $\alpha$ -estäjää, etanerseptiä, mutta yhdistelmähoidolla ei saatu kliinistä lisähyötyä verrattuna hoitoon pelkästään etanerseptillä. Etanerseptin ja anakinran yhdistelmähoidolla havaittujen haittavaikutusten luonteen huomioiden samanlaista toksisuutta voi olla odotettavissa käytettäessä anakinraa myös yhdessä muiden TNF $\alpha$ -estäjien kanssa. Siksi yhdistelmähoitoa Zessly-valmisteella ja anakinralla ei suositella.

## **TNF-alfa-estäjän ja abataseptin samanaikainen käyttö**

Kliinisissä tutkimuksissa TNF-estäjän ja abataseptin samanaikaiseen käyttöön on liittynyt infektioiden, mukaan lukien vakavien infektioiden, lisääntynyt riski ilman kliinistä lisähyötyä verrattuna hoitoon pelkällä TNF-estäjällä. Zessly-valmisteeseen ja abataseptin yhdistelmähoitoa ei suositella.

## **Muiden biologisten lääkkeiden samanaikainen käyttö**

Infliksimabin käytöstä samanaikaisesti muiden, samaan käyttöaiheeseen kuin infliksimabi tarkoitettujen biologisten lääkkeiden kanssa ei ole riittävästi tietoa. Infliksimabin samanaikaista käyttöä näiden biologisten lääkkeiden kanssa ei suositella johtuen infektioriskin suurenemisen mahdollisuudesta sekä muista mahdollisista farmakologisista yhteisvaikutuksista.

## **Vaihtaminen biologisesta DMARD-lääkkeestä toiseen**

Varovaisuutta on noudatettava ja potilaiden seuranta jatkettava, kun vaihdetaan biologisesta lääkevalmisteesta toiseen, sillä biologisten aktiivisuuksien päällekkäisyys saattaa entisestään lisätä haittavaikutusten, muun muassa infektioiden, riskiä.

## **Rokotukset**

On suositeltavaa, että potilailla, jos mahdollista, saatetaan kaikki yleisen rokotusohjelman mukaiset rokotukset ajan tasalle ennen infliksimabi-hoidon aloitusta. Infliksimabi-hoitoa saaville potilaille voidaan antaa samanaikaisesti rokotuksia, pois lukien elävät rokotteet (ks. kohdat 4.5 ja 4.6).

Tutkimuksessa 2 90 nivelreumaa sairastavan aikuispotilaan alaryhmän jokaisessa hoitoryhmässä (metotreksaatti ja plasebo [n=17], 3 mg/kg [n=27] tai 6 mg/kg infliksimabia [n=46]) vastaava osuus potilaista muodosti kliinisesti tehokkaan kaksinkertaisen titterin nousun polyvalenttiselle pneumokokkrokotteelle. Tämä osoitti, että infliksimabi ei vaikuttanut T-soluista riippumattomaan humoraaliseen immuunivasteeseen. Kuitenkin useista käyttöaiheista (esim. nivelreuma, psoriasis, Crohnin tauti) kirjallisuudessa julkaistut tutkimukset osoittavat, että anti-TNF-hoidon, mukaan lukien infliksimabi, aikana saadut ei-elävät rokotteet voivat saada aikaan matalampia immuunivasteita kuin potilailla, jotka eivät saa anti-TNF-hoitoa.

#### Elävät rokotteet/hoidolliset tartunnanaiheuttajat

Anti-TNF-hoitoa saavilla potilailla on vain rajallisesti tietoa vaikutuksista rokotevasteeseen eläviä mikrobeja sisältäville rokotteille tai näiden rokotteen sisältämien mikrobien aiheuttamista sekundaari-infektioista. Elävien rokotteen käyttö voi johtaa kliinisiin infektioihin, mukaan lukien laajalle levinneisiin infektioihin. Eläviä rokotteita ei suositella annettavan samanaikaisesti Zessly-valmisteen kanssa.

#### **Imeväisen altistuminen sikiökaudella**

Imeväisillä, jotka altistuivat sikiökaudella infliksimabille, on raportoitu kuolemaan johtaneita, laajalle levinneitä Bacillus Calmette-Guérin (BCG) -infektioita, kun he ovat saaneet BCG-rokotteen syntymän jälkeen. On suositeltavaa odottaa 12 kuukautta syntymän jälkeen, ennen kuin eläviä rokotteita annetaan sikiökaudella infliksimabille altistuneille imeväisille. Jos imeväisen seerumin infliksimabitasot ovat havaitsemattomalla tasolla tai infliksimabia on annettu vain ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, elävien rokotteen antamista voidaan harkita aikaisemmin, jos imeväisen katsotaan selkeästi siitä kliinisesti hyötyvän (ks. kohta 4.6).

#### **Imeväisen altistuminen rintamaidon kautta**

Eläviä mikrobeja sisältävän rokotteen antaminen rintaruokituille imeväisille ei ole suositeltavaa, kun äiti saa infliksimabia, elleivät imeväisen seerumin infliksimabitasot ole havaitsemattomalla tasolla (ks. kohta 4.6).

#### **Hoidolliset tartunnanaiheuttajat**

Hoidollisten tartunnanaiheuttajien, kuten elävien heikennettyjen bakteerien, muunlainen käyttö (esim. BCG-rokote virtsarakon instillaatioon syövän hoidossa) voi johtaa kliinisiin infektioihin, mukaan lukien laajalle levinneisiin infektioihin. On suositeltavaa, että hoidollisia tartunnanaiheuttajia ei anneta samanaikaisesti Zessly-valmisteen kanssa.

#### **Autoimmuuniprosessi**

Anti-TNF-hoidon aiheuttama suhteellinen TNF $\alpha$ -vaje saattaa johtaa autoimmuuniprosessin käynnistymiseen. Jos potilaalle kehittyy lupuksen (lupus erythematosus) tapaiseen oireyhtymään viittaavia oireita Zessly-lääkityksen seurauksena ja jos potilaalle kehittyy vasta-aineita kaksisäikeiselle DNA:lle, Zessly-hoitoa ei enää jatkossa saa antaa (ks. kohta 4.8).

#### **Neurologiset tapahtumat**

TNF-estäjien käyttöön, mukaan lukien infliksimabi, on liittynyt keskushermoston demyelinisoivien sairauksien, mukaan lukien multipeli skleroosin, sekä perifeeristen demyelinisoivien sairauksien, mukaan lukien Guillain-Barrén oireyhtymän, ilmaantumisia tai kliinisten oireiden ja/tai röntgenkuvissa nähtävien löydösten pahenemisia. Jos potilaalla on aiempi tai äskettäin puhjennut demyelinisoiva sairaus, anti-TNF-hoidon hyödyt ja haitat on arvioitava huolellisesti ennen Zessly-hoidon aloitusta. Zessly-hoidon lopettamista pitää harkita, jos näitä sairauksia ilmaantuu.

## **Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet**

TNF-salpaajilla tehdyissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa on TNF-salpaajia saaneilla todettu enemmän maligniteetteja mukaan lukien lymfoomia kuin verrokkiryhmän potilailla. Kaikissa hyväksytyissä käyttöaiheissa Infliksimabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa lymfoomien esiintymistiheys infliksimabia saaneilla potilailla oli suurempi kuin normaaliväestössä on odotettavissa, mutta lymfoomien ilmaantuminen oli harvinaista. Markkinoillaolon aikaisessa seurannassa on TNF-antagonisteja saaneilla potilailla raportoitu leukemiaa. Taustalla oleva lymfooma ja leukemiariski on suurentunut nivelreumapotilailla, joilla on pitkäikäinen, hyvin aktiivinen ja tulehduksellinen tauti, mikä vaikeuttaa riskin arviointia.

Eksploratiivisessa kliinisessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin infliksimabin käyttöä kohtalaista tai vaikeaa keuhkohtaumatautia (COPD) sairastavilla potilailla, infliksimabia saaneilla raportoitiin enemmän maligniteetteja kuin verrokkiryhmässä. Kaikki potilaat olivat tupakoineet runsaasti. Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa hoitoa potilaille, joilla maligniteettiriski on kohonnut runsaan tupakoinnin vuoksi.

Nykytiedon mukaan lymfoomien tai muiden maligniteettien kehittymisen mahdollisuutta ei voi sulkea pois TNF-salpaajahoidosta saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). Varovaisuutta on noudatettava harkittaessa TNF-salpaajahoidosta potilaille, joilla on aiemmin todettu maligniteetti tai kun harkitaan hoidon jatkamista potilaille, joille kehittyy maligniteetti.

Varovaisuutta on noudatettava myös psoriaasipotilailla, jotka ovat aiemmin saaneet laajasti immunosuppressanttihoitoa tai pitkäaikaisesti PUVA-hoitoa.

TNF-estäjiä, mukaan lukien infliksimabia, saaneilla lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla (22-vuotiailla ja sitä nuoremmilla) on markkinoillaolon aikaisessa seurannassa raportoitu maligniteetteja, joista osa on johtanut kuolemaan. Potilaat olivat aloittaneet hoidon viimeistään 18 vuoden iässä. Noin puolet tapauksista oli lymfoomia. Muut olivat erilaisia maligniteetteja, ja niihin kuului harvinaisia maligniteetteja, jotka tavallisesti liittyvät immunosuppressioon. Maligniteettien kehittymisen mahdollisuutta ei voi sulkea pois TNF-estäjiä saaneilla potilailla.

Markkinoillaoloaikana on raportoitu heptospleenistä T-solulymfoomaa (HSTCL) potilailla, joita on hoidettu TNF-salpaajilla, mukaan lukien infliksimabi. Tällä harvinaisella T-solulymfooma -tyypillä on hyvin aggressiivinen taudinkulku ja se johtaa yleensä kuolemaan. Lähes kaikki potilaat olivat saaneet atsatiopriini- tai 6-merkaptopuriinihoitoa samanaikaisesti tai välittömästi ennen TNF-salpaajahoidosta. Suuri enemmistö infliksimabiin liittyvistä tapauksista on esiintynyt Crohnin tautia tai haavaista koliittia sairastavilla potilailla, ja useimmat tapauksista raportoitiin kasvuikäisillä tai nuorilla aikuisilla miehillä. Atsatiopriinin tai 6-merkaptopuriinin kanssa yhdessä annettavan Zessly-yhdistelmähoiton mahdollista riskiä pitää harkita tarkkaan. Hepatospleenisen T-solulymfooman riskiä ei voida sulkea pois infliksimabihoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Melanoomaa ja merkelinsolukarsinoomaa on raportoitu TNF-salpaajahoidosta, mukaan lukien infliksimabia, saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8). On suositeltavaa tehdä säännöllinen ihotutkimus, erityisesti potilaille, joilla on ihosyövän riskitekijöitä.

Retrospektiivisessä, väestöpohjaisessa kohorttitutkimuksessa, jossa käytettiin tietoja Ruotsin kansallisista terveydenhuollon rekistereistä, havaittiin infliksimabia saaneilla nivelreumaa sairastavilla naisilla kohdunkaulan syövän lisääntyneen verrattuna potilaisiin, jotka eivät olleet saaneet biologista lääkettä, tai normaaliväestöön, mukaan lukien yli 60-vuotiaat. Zessly-hoitoa saavien naisten, myös yli 60-vuotiaiden, säännöllisiä seulontatutkimuksia pitää jatkaa.

Kaikkia niitä haavaista koliittia sairastavia potilaita, joilla on lisääntynyt dysplasian tai paksusuolisyövän riski (esim. potilaat, joilla on pitkäikäinen haavainen koliitti tai primaari sklerosoiva sappitietulehdus) tai joilla on aiemmin ollut dysplasia tai paksusuolisyöpä, pitää tarkkailla dysplasian varalta säännöllisin väliajoin ennen hoitoa sekä koko sairausjakson ajan. Tähän seurantaan

pitää kuulua kolonoskopia ja biopsiat paikallisten suositusten mukaisesti. Tämänhetkiset tiedot eivät osoita, että infliksimabihoito vaikuttaisi dysplasian tai paksusuolisyövän kehittymisen riskiin.

Koska syöpävaaran lisääntymisen mahdollisuutta ei ole osoitettu infliksimabihoitoa saavilla potilailla, joilla on äskettäin diagnosoitu dysplasia, lääkärin pitää huolellisesti arvioida yksittäiselle potilaalle hoidon jatkamisesta aiheutuvat haitat ja hyödyt.

### **Sydämen vajaatoiminta**

Zessly-valmistetta on käytettävä varoen potilailla, joilla on lievä sydämen vajaatoiminta (NYHA:n luokat I-II). Potilaiden tilaa seurataan tarkoin. Zessly-hoitoa ei saa jatkaa potilailla, joille ilmaantuu uusia tai pahenevia sydämen vajaatoiminnan oireita (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

### **Hematologiset reaktiot**

TNF-estäjiä, mukaan lukien infliksimabia, saaneilla potilailla on raportoitu pansytopeniaa, leukopeniaa, neutropeniaa ja trombosytopeniaa. Kaikkia potilaita pitää neuvota hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos heille kehittyy veren dyskrasiaan viittaavia merkkejä ja oireita (esim. itsepintaista kuumetta, mustelmia, verenvuotoa, kalpeutta). Zessly-hoidon lopettamista pitää harkita potilaille, joilla on varmistettu olevan merkittäviä hematologisia poikkeamia.

### **Muut**

Infliksimabihoitoa saaneille potilaille tehdyistä kirurgisista toimenpiteistä, mukaan lukien artroplastia, on vain rajoitetusti turvallisuustietoa. Infliksimabin pitkä puoliintumisaika pitää ottaa huomioon, jos suunnitellaan kirurgista toimenpidettä. Kirurgista hoitoa tarvitsevaa potilasta, joka saa Zessly-valmistetta, on tarkkailtava huolellisesti infektioiden varalta. Tilanteen mukaan on ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin.

Crohnin taudin hoidon epäonnistuminen voi merkitä pitkälle edenneiden fibroottisten striktuuroiden esiintymistä, jotka saattavat vaatia kirurgista hoitoa. Ei ole olemassa näyttöä, että infliksimabi pahentaisi tai aiheuttaisi fibroottisia striktuuroita.

### **Erityiset potilasryhmät**

#### Iäkkäät

Vakavien infektioiden ilmaantuvuus infliksimabihoitoa saaneilla 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla oli suurempi kuin alle 65-vuotiailla. Jotkut näistä tapauksista johtivat kuolemaan. Infektioiden riskiin on kiinnitettävä erityistä huomiota hoidettaessa iäkkäitä (ks. kohta 4.8).

#### Pediatriset potilaat

##### Infektiot

Kliinisissä tutkimuksissa infektiota on raportoitu useammin lapsipotilailla kuin aikuisilla (ks. kohta 4.8).

##### Rokotukset

On suositeltavaa, että lapsipotilailla, jos mahdollista, saatetaan kaikki yleisen rokotusohjelman mukaiset rokotukset ajan tasalle ennen Zessly-hoidon aloitusta. Infliksimabi-hoitoa saaville pediatrisille potilaille voidaan antaa samanaikaisesti rokotuksia, pois lukien elävät rokotteet (ks. kohdat 4.5 ja 4.6).

## Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

TNF-estäjiä, mukaan lukien infliksimabia, saaneilla lapsilla, nuorilla ja nuorilla aikuisilla (22-vuotiailla ja sitä nuoremmilla) on markkinoillaolon aikaisessa seurannassa raportoitu maligniteetteja, joista osa on johtanut kuolemaan. Noin puolet tapauksista oli lymfoomia. Muut olivat erilaisia maligniteetteja, ja niihin kuului harvinaisia maligniteetteja, jotka tavallisesti liittyvät immunosuppressioon. Maligniteettien kehittymisen mahdollisuutta ei voi sulkea pois TNF-estäjiä saaneilla lapsilla ja nuorilla.

Hepatospleenista T-solulymfoomaa on raportoitu markkinoillaolon aikaisessa seurannassa potilailla, jotka ovat saaneet TNF-salpaajia mukaan lukien infliksimabia. Tämä T-solulymfooman harvinainen muoto on erittäin aggressiivinen sairaus ja johtaa usein kuolemaan. Lähes kaikki potilaat olivat saaneet atsatiopriini- tai 6-merkaptopuriinihoitoa samanaikaisesti tai välittömästi ennen TNF-salpaajahoitoa. Suuri enemmistö infliksimabiin liittyvistä tapauksista on esiintynyt potilailla, joilla on Crohnin tauti tai haavainen koliitti ja useimmat tapauksista raportoitiin kasvuikäisillä tai nuorilla aikuisilla miehillä. Atsatiopriinin tai 6-merkaptopuriinin ja Zessly-valmisteen yhdistelmähoidon mahdollista riskiä on mietittävä tarkoin. Hepatospleenisen T-solulymfooman kehittymisen riskiä infliksimabihoitoa saavilla potilailla ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.8).

### **Natriumpitoisuus**

Zessly sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Zessly kuitenkin liuotetaan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiin, injektioneste, liuos. Tämä on otettava huomioon niiden potilaiden kohdalla, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota (ks. kohta 6.6).

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Nivelreuma-, nivelpsoriaasi- ja Crohnin tautipotilailla on havaittu merkkejä, että metotreksaatin ja muiden immunomodulaattoreiden samanaikainen käyttö vähentää infliksimabi vasta-aineiden muodostumista ja lisää infliksimabin pitoisuutta plasmassa. Tulokset ovat kuitenkin epävarmoja johtuen seerumin infliksimabin ja infliksimabi vasta-aineiden määrittymenetelmien rajoituksista.

Kortikosteroideilla ei näytä olevan kliinisesti merkityksellistä vaikutusta infliksimabin farmakokinetiikkaan.

Yhdistelmähoitoa Zessly-valmisteella ja muilla Zessly-valmisteen kanssa samaan käyttöaiheeseen annettavilla biologisilla lääkkeillä, mukaan lukien anakinra ja abatasepti, ei suositella (ks. kohta 4.4).

On suositeltavaa, että eläviä mikrobeja sisältäviä rokotteita ei anneta samanaikaisesti Zessly-valmisteen kanssa. Eläviä rokotteita ei myöskään suositella annettavan sikiökaudella infliksimabille altistuneille imeväisille 12 kuukauteen syntymän jälkeen. Jos imeväisen seerumin infliksimabitasot ovat havaitsemattomalla tasolla tai infliksimabia on annettu vain ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, elävien rokotteiden antamista voidaan harkita aikaisemmin, jos imeväisen katsotaan selkeästi siitä kliinisesti hyötyvän (ks. kohta 4.4).

Eläviä mikrobeja sisältävän rokotteen antaminen rintaruokitulle imeväiselle ei ole suositeltavaa, kun äiti saa infliksimabia, elleivät imeväisen seerumin infliksimabitasot ole havaitsemattomalla tasolla (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

On suositeltavaa, että hoidollisia tartunnanaiheuttajia ei anneta samanaikaisesti Zessly-valmisteen kanssa. (ks. kohta 4.4).

## 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, pitää harkita asianmukaisen ehkäisyn käyttöä ja jatkaa sen käyttöä vähintään 6 kuukautta viimeisen Zessly-hoidon jälkeen.

### Raskaus

Kohtalainen määrä prospektiivisesti seurattuja raskauksia, joihin on liittynyt infliksimabialtistus ja jotka johtivat elävänä syntymiseen tiedossa olevin lopputuloksien, mukaan lukien noin 1 100 raskautta, joihin on liittynyt infliksimabialtistus ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, eivät viittaa epämuodostumien määrän lisääntymiseen vastasyntyneissä.

Pohjois-Euroopassa tehdystä havainnoivasta tutkimuksesta saatujen tietojen perusteella infliksimabille (joko immunomodulaattorien/kortikosteroidien kanssa tai ilman, 270 raskautta) raskauden aikana altistuneilla naisilla havaittiin kohonnut riski seuraaville (OR, 95 % CI; p-arvo): keisarinleikkaus (1,50, 1,14–1,96; p = 0,0032), ennenaikainen synnytys (1,48, 1,05–2,09; p = 0,024), pienikokoisuus gestatioikään nähden (2,79, 1,54–5,04; p = 0,0007) ja alhainen syntymäpaino (2,03, 1,41–2,94; p = 0,0002) verrattuna naisiin, jotka olivat saaneet pelkästään immunomodulaattoreita ja/tai kortikosteroideja (6 460 raskautta). Infliksimabialtistuksen mahdollinen myötävaikutus ja/tai taustalla olevan sairauden vaikeusasteen vaikutus näihin tuloksiin on edelleen epäselvä.

Johtuen TNF $\alpha$ -inhibitiosta, raskauden aikana annettu infliksimabi saattaa vaikuttaa vastasyntyneen normaaliin immuunivasteeseen. Kehitystoksisuustutkimuksessa, joka tehtiin hiirillä käyttäen analogista vasta-ainetta, joka selektiivisesti estää hiirten TNF $\alpha$ :n funktionaalista aktiiviteettia, ei löytynyt todisteita emoon tai sikiöön liittyvästä toksisuudesta tai teratogeenisuudesta (ks. kohta 5.3).

On vain vähän tietoja kliinisestä käytöstä. Infliksimabia tulee käyttää raskauden aikana vain, jos se on selkeästi tarpeen.

Infliksimabi läpäisee istukan, ja sitä on havaittu imeväisten seerumissa jopa 12 kuukauden ajan syntymän jälkeen. Sikiökaudella infliksimabille altistuneilla imeväisillä saattaa olla suurentunut infektioriski, mukaan lukien vakavat, laajalle levinneet infektiot, jotka voivat johtaa kuolemaan. Elävien rokotteiden (esim. BCG-rokotteen) antamista sikiökaudella infliksimabille altistuneille imeväisille ei suositella 12 kuukauteen syntymän jälkeen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Jos imeväisen seerumin infliksimabitasot ovat havaitsemattomalla tasolla tai infliksimabia on annettu vain ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana, elävien rokotteiden antamista voidaan harkita aikaisemmin, jos imeväisen katsotaan selkeästi siitä kliinisesti hyötyvän. Agranulosytoosia on myös raportoitu (ks. kohta 4.8).

### Imetys

Julkaistusta kirjallisuudesta saatavat rajalliset tiedot osoittavat, että vähäisiä määriä infliksimabia on havaittu rintamaidossa pitoisuuksina, jotka ovat enintään 5 % äidin seerumin tasosta. Infliksimabia on havaittu myös imeväisen seerumissa rintamaidon kautta tapahtuvan infliksimabialtistuksen jälkeen. Vaikka systeemisen altistuksen oletetaan olevan rintaruokitulla imeväisellä pieni, koska infliksimabi hajoaa suurilta osin ruoansulatuskanavassa, ei eläviä mikrobeja sisältävien rokotteiden antaminen rintaruokitulle imeväiselle ole suositeltavaa silloin, kun äiti saa infliksimabia, elleivät imeväisen seerumin infliksimabitasot ole havaitsemattomalla tasolla. Infliksimabia voidaan harkita käytettäväksi imetyksen aikana.

### Hedelmällisyys

Ei ole riittävästi prekliinistä tietoa, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä infliksimabin vaikutuksesta lisääntymiskykyyn ja yleisiin lisääntymistoimintoihin (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Zessly-valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Infliksimabin annon jälkeen saattaa ilmetä heitehuimausta (ks. kohta 4.8).

## 4.8 Haittavaikutukset

### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Ylähengitystieinfektio oli yleisin kliinisissä tutkimuksissa raportoitu haittavaikutus. Sitä ilmeni 25,3 %:lla infliksimabia saaneista potilaista ja 16,5 %:lla verrokkipotilaista. TNF-salpaajien käyttöön liittyneet vakavimmat infliksimabilla raportoidut haittavaikutukset olivat B-hepatiitin (HBV) reaktivaatio, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, vakavat infektiot (mukaan lukien sepsis, opportunistiset infektiot ja tuberkuloosi), seerumitauti (viivästyneet yliherkkyysoireet), hematologiset reaktiot, systeeminen lupus erythematosus / lupuksen kaltainen oireyhtymä, demyelinoivat sairaudet, maksaan ja sappien liittyvät tilat, lymfooma, hepatospleeninen T-solulyymfooma, leukemia, merkelinsolukarsinoma, melanooma, pediatriinen syöpä, sarkoidoosi / sarkoidoosin kaltainen reaktio, intestinaalinen tai perianaalinen absessi (Crohnin taudissa) ja vakavat infuusioreaktiot (ks. kohta 4.4).

### Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 on lueteltu haittavaikutukset perustuen kliinisistä tutkimuksista saatuihin tietoihin sekä markkinoillaolon aikaisessa seurannassa raportoituksiin haittavaikutuksiin, joista jotkut ovat olleet kuolemaan johtaneita. Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokkien mukaan käyttäen seuraavanlaista esiintymistiheyden luokittelua: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 1**

#### Haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoillaolon aikaisessa seurannassa

<i>Infektiot</i>	
Hyvin yleinen:	Virusinfektio (esim. influenssa, herpes-virusinfektio)
Yleinen:	Bakteeri-infektiot (esim. sepsis, selluliitti, absessi)
Melko harvinainen:	Tuberkuloosi, sieni-infektiot (esim. kandidiaasi, kynsisilja)
Harvinainen:	Aivokalvontulehdus, opportunisti-infektiot (kuten invasiiviset sieni-infektiot [pneumokystoosi, histoplasmoosi, aspergilloosi, koksidioidomykoosi, kryptokokkoosi, blastomykoosi], bakteeri-infektiot [poikkeava mykobakteeri-infektio, listerioosi, salmonelloosi] ja virusinfektiot [sytomegalovirus]), loisinfektiot, B-hepatiitin reaktivaatio
Tuntematon:	Rokotteen aiheuttama infektio (sikiökaudella infliksimabille altistumisen jälkeen)*
<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</i>	
Harvinainen:	Lymfooma, non-Hodgkinin lymfooma, Hodgkinin tauti, leukemia, melanooma, kohdunkaulan syöpä
Tuntematon:	Hepatospleeninen T-solulyymfooma (ensisijaisesti kasvuikäisillä ja nuorilla aikuisilla miehillä, joilla on Crohnin tauti tai haavainen koliitti), merkelinsolukarsinoma, Kaposin sarkooma
<i>Veri ja imukudos</i>	
Yleinen:	Neutropenia, leukopenia, anemia, lymfadenopatia
Melko harvinainen:	Trombosytopenia, lymfopenia, lymfosytoosi



Harvinainen:	Agranulosytoosi (muun muassa sikiökaudella infliksimabille altistuneilla imeväisillä), tromboottinen trombosytopeeninen purppura, pansytopenia, hemolyyttinen anemia, idiopaattinen trombosytopeeninen purppura
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Yleinen:	Allerginen hengitystieoire
Melko harvinainen:	Anafylaktinen reaktio, lupuksen kaltainen oireyhtymä, seerumitauti tai seerumitaudin kaltainen reaktio
Harvinainen:	Anafylaktinen sokki, vaskuliitti, sarkoidoosin kaltainen reaktio
<i>Aineenvaihdunta ja ravitseminen</i>	
Melko harvinainen:	Dyslipidemia
<i>Psyykkiset häiriöt</i>	
Yleinen:	Masennus, unettomuus
Melko harvinainen:	Muistinmenetykset, levottomuus, sekavuus, uneliaisuus, hermostuneisuus
Harvinainen:	Apatia
<i>Hermosto</i>	
Hyvin yleinen:	Päänsärky
Yleinen:	Huimaus, heitehuimaus, heikentynyt tunto, tuntoharha
Melko harvinainen:	Kouristuskohtaus, neuropatia
Harvinainen:	Selkäytimen poikittaistulehdus, keskushermoston demyelinisoiva sairaus (multippeli skleroosia muistuttava sairaus ja optinen neuritti), perifeeriset demyelinisoivat sairaudet (kuten Guillain-Barré oireyhtymä, krooninen inflammatorinen demyelinisoiva polyneuropatia ja multifokaalinen motorinen neuropatia)
Tuntematon:	Aivoverenkiertohäiriö, joka ajoittuu lähelle infuusion ajankohtaa
<i>Silmät</i>	
Yleinen:	Konjunktiviitti
Melko harvinainen:	Sarveiskalvotulehdus, periorbitaalinen turvotus, luomirauhasen tulehdus
Harvinainen:	Endoftalmiitti
Tuntematon:	Ohimenevä näkökyvyn menetys infuusion aikana tai 2 tunnin kuluessa infuusiosta
<i>Sydän</i>	
Yleinen:	Takykardia, palpitaatio
Melko harvinainen:	Sydämen vajaatoiminta (ilmaantuminen tai paheneminen), rytmihäiriö, pyörtyminen, bradykardia
Harvinainen:	Syanoosi, perikardiaalinen effuusio
Tuntematon:	Sydänlihaskemia/sydäninfarkti
<i>Verisuonisto</i>	
Yleinen:	Hypotensio, hypertensio, ekkymoosi, kuumat aallot, punastuminen
Melko harvinainen:	Perifeerinen iskemia, tromboflebiitti, hematooma
Harvinainen:	Verenkiertoon liittyvä toimintahäiriö, petekkia, vasospasmi
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	
Hyvin yleinen:	Ylähengitystieinfektio, sinuiitti
Yleinen:	Alahengitystieinfektio (esim. bronkiitti, pneumonia), hengenahdistus, nenäverenvuoto
Melko harvinainen:	Keuhkoedeema, bronkospasmi, pleuriitti, pleuraeffuusio
Harvinainen:	Interstitiaalinen keuhkosairaus (mukaan lukien nopeasti etenevä sairaus, keuhkofibroosi ja pneumoniitti)

<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Hyvin yleinen:	Vatsakipu, pahoinvointi
Yleinen:	Gastrointestinaalinen verenvuoto, ripuli, dyspepsia, gastroesofageaalinen refluksi, ummetus
Melko harvinainen:	Suolen puhkeama, suolen ahtauma, divertikuliitti, pankreatiitti, huulitulehdus
<i>Maksa ja sappi</i>	
Yleinen:	Epänormaali maksan toiminta, aminotransferaasiarvojen kohoaminen
Melko harvinainen:	Maksatulehdus, hepatosellulaarinen vaurio, sappirakkotulehdus
Harvinainen:	Autoimmuunihepatiitti, ikterus
Tuntematon:	Maksan vajaatoiminta
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	
Yleinen:	Psoriaasin puhkeaminen tai paheneminen, myös märkärakkulaisen psoriaasin (ensisijaisesti kämmeniin ja jalkapohjiin liittyvä), urtikaria, ihottuma, kutina, lisääntynyt hikoilu, ihon kuivuminen, sieni-ihottuma, ekseema, hiusten lähtö
Melko harvinainen:	Bulloosinen eruptio, seborrea, ruusufinni, ihon papilloomia, hyperkeratoosi, epänormaali ihon pigmentaatio
Harvinainen:	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, furunkuloosi, lineaarinen IgA-tauti (LABD), akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP), jäkälää muistuttavat reaktiot
Tuntematon:	Dermatomyosiitin oireiden paheneminen
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	
Yleinen:	Artralgia, myalgia, selkäkipu
<i>Munuaiset ja virtsatiet</i>	
Yleinen:	Virtsatieinfektio
Melko harvinainen:	Pyelonefriitti
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>	
Melko harvinainen:	Emätintulehdus
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Hyvin yleinen:	Infuusioreaktio, kipu
Yleinen:	Rintakipu, väsymys, kuume, pistokohdan reaktio, vilunväreet, turvotus
Melko harvinainen:	Hidastunut paraneminen
Harvinainen:	Granulomatoottinen leesio
<i>Tutkimukset</i>	
Melko harvinainen:	Positiivinen autovasta-aine, painonnousu <sup>1</sup>
Harvinainen:	Komplementtitekijän poikkeavuus

\* mukaan lukien nautatuberkuloosi (laajalle levinnyt BCG-infektio), ks. kohta 4.4

<sup>1</sup> Aikuisten kliinisten tutkimusten kontrolloidun ajanjakson 12 kuukauden kohdalla kaikissa käyttöaiheissa painonnousu oli keskimäärin 3,5 kg infliksimabia saaneilla potilailla ja vastaavasti 3,0 kg plaseboa saaneilla potilailla. Tulehduksellisten suolistosairauksien hoidossa painonnousu infliksimabia saaneilla potilailla oli keskimäärin 4,14 kg ja vastaavasti 3,0 kg plaseboa saaneilla potilailla, ja reumatologisten sairauksien hoidossa infliksimabia saaneilla potilailla 3,4 kg ja vastaavasti 3,0 kg plaseboa saaneilla potilailla.

## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

### Infuusioon liittyvät reaktiot

Infuusioon liittyväksi reaktioksi määriteltiin kliinisissä tutkimuksissa mikä tahansa haittatapahtuma, joka ilmaantui infuusion aikana tai 1 tunnin kuluessa infuusion jälkeen. Faasin III kliinisissä tutkimuksissa 18 %:lle infliksimabia saaneista potilaista ja vastaavasti 5 %:lle plaseboa saaneista

potilaista ilmaantui infuusioon liittyvä reaktio. Kaiken kaikkiaan suurempi osa pelkkää infliksimabia saaneista potilaista koki infuusioon liittyvän reaktion verrattuna potilaisiin, jotka saivat infliksimabia yhdessä immunomodulaattoreiden kanssa. Noin 3 % potilaista keskeytti hoidon infuusioon liittyvän reaktion vuoksi, ja kaikki potilaat toipuivat reaktiosta joko lääkehoidolla tai ilman hoitoa. Niistä infliksimabia saaneista potilaista, joille ilmaantui infuusioreaktio induktiovaiheen aikana, ensimmäisten 6 viikon aikana, 27 % koki infuusioreaktion ylläpitovaiheen aikana, viikoilla 7–54. Niistä potilaista, jotka eivät saaneet infuusioreaktiota induktiovaiheen aikana, 9 % koki infuusioreaktion ylläpitovaiheen aikana.

Nivelreumapotilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa ensimmäiset 3 infuusiota annettiin 2 tunnin kestoisina. Tämän jälkeen infuusioiden kesto voitiin lyhentää jopa 40 minuuttiin potilailla, jotka eivät kokeneet vakavia infuusioreaktioita. Tässä tutkimuksessa 66 % potilaista (686/1 040) sai vähintään yhden 90 minuuttia tai vähemmän kestäneen nopeutetun infuusion, ja 44 % potilaista (454/1 040) sai vähintään yhden 60 minuuttia tai vähemmän kestäneen nopeutetun infuusion. Niistä infliksimabipotilaista, jotka saivat vähintään yhden nopeutetun infuusion, 15 %:lla ilmeni infuusioon liittyviä reaktioita ja 0,4 %:lla ilmeni vakavia infuusioreaktioita.

Kliinisessä tutkimuksessa Crohnin tautia sairastavilla potilailla infuusioon liittyviä reaktioita ilmaantui 16,6 %:lle (27/163) pelkkää infliksimabia saaneista potilaista, 5 %:lle (9/179) infliksimabia yhdessä atsatiopriinin kanssa saaneista potilaista ja 5,6 %:lle (9/161) pelkkää atsatiopriinia saaneista potilaista. Yhdelle pelkkää infliksimabia saaneelle potilaalle ilmaantui vakava infuusioreaktio (< 1 %).

Markkinoillaolon aikaisten kokemusten mukaan infliksimabin käyttöön on liittynyt anafylaksin kaltaisia reaktioita, mukaan lukien kurkunpään/nielun turvotus ja vaikea bronkospasmi, sekä kouristuskohtauksia (ks. kohta 4.4).

Ohimenevää näkökyvyn menetystä infliksimabi-infuusion aikana tai 2 tunnin kuluessa infuusiosta on raportoitu. Sydänlihaskemiala/sydäninfarkteja ja rytmihäiriöitä (osa kuolemaan johtaneita) on raportoitu; jotkut tapauksista ajoittuvat lähelle infliksimabi-infuusiota; aivoverenkiertohäiriöitä on myös raportoitu ja ne ajoittuivat lähelle infliksimabi-infuusiota.

#### Infuusioreaktiot, kun infliksimabihoito aloitetaan uudelleen

Kliinisessä tutkimuksessa kohtalaista tai vaikeaa psoriaasia sairastavilla potilailla arvioitiin pitkäaikaisen ylläpito-hoidon tehoa ja turvallisuutta verrattuna hoidon aloittamiseen uudelleen infliksimabin induktiohoidon annostuksella (enintään neljä infuusiota viikoilla 0, 2, 6 ja 14) taudin äkillisen pahenemisvaiheen jälkeen. Potilaat eivät saaneet mitään samanaikaista immunosuppressanttihoitoa. Hoidon uudelleen aloittaneiden ryhmässä 4 % potilaista (8/219) ja vastaavasti ylläpito-hoidossa < 1 % potilaista (1/222) sai vakavan infuusioreaktion. Valtaosa vakavista infuusioreaktioista ilmaantui toisen infuusion aikana viikolla 2. Viimeisen ylläpito-hoidon annoksen ja ensimmäisen uudelleen aloitetun induktiohoidon annoksen välinen aika vaihteli välillä 35–231 päivää. Oireita olivat mm. hengenahdistus, urtikaria, kasvojen turvotus ja hypotensio. Kaikissa tapauksissa infliksimabihoito lopetettiin ja/tai aloitettiin muu hoito, jolla merkit ja oireet hävisivät täysin.

#### Viivästynyt yliherkkyys

Kliinisissä tutkimuksissa viivästyneet yliherkkyysreaktiot ovat olleet harvinaisia ja niitä on esiintynyt alle vuoden pituisten infliksimabitaukojen jälkeen. Psoriaasitutkimuksissa viivästyneitä yliherkkyysreaktioita esiintyi aikaisessa hoidon vaiheessa. Merkkejä ja oireita ovat olleet myalgia ja/tai artralgia, joihin liittyy kuume ja/tai ihottuma. Joillain potilailla oli kutinaa, kasvojen, käsien tai huulten turvotusta, dysfagiaa, urtikariaa, kurkkukipua ja päänsärkyä.

Ei ole riittävästi tietoa viivästyneiden yliherkkyysreaktioiden esiintymistiheydestä yli vuoden pituisen infliksimabitauon jälkeen, mutta kliinisistä tutkimuksista saadut vähäiset tiedot viittaavat siihen, että viivästyneiden yliherkkyysreaktioiden mahdollisuus kasvaa infliksimabitauon pidettäessä (ks. kohta 4.4).

Vuoden pituisessa kliinisessä tutkimuksessa toistuvina infuusioina Crohnin tautia sairastavilla potilailla seerumitaudin kaltaisten reaktioiden ilmaantuvuus oli 2,4 %.

### Immunogeenisuus

Infuusioreaktioiden kehittymisen todennäköisyys oli suurempi (noin 2–3-kertainen) potilailla, joille kehittyi infliksimabi vasta-aineita. Samanaikainen immunosuppressiivinen hoito näytti vähentävän infuusioreaktioiden yleisyyttä.

Kliinisissä tutkimuksissa käytettäessä infliksimabia kerta-annoksina ja toistuvina annoksina 1-20 mg/kg, infliksimabi vasta-aineita havaittiin 14 %:lla jotain immunosuppressanttihoitoa saaneista potilaista ja 24 %:lla ilman immunosuppressanttihoitoa olleista potilaista. Niillä nivelreumapotilailla, jotka saivat metotreksaattihoitoa suositeltuina toistuvaisannoksina, 8 %:lla todettiin infliksimabin vasta-aineita. Nivelpsoriaasipotilailla, jotka saivat 5 mg/kg joko metotreksaatin kanssa tai ilman, vasta-aineita kehittyi kaiken kaikkiaan 15 %:lla potilaista (4 %:lla metotreksaattia saaneista ja 26 %:lla potilaista, jotka eivät saaneet metotreksaattia lähtötilanteessa). Niillä Crohnin tautia sairastavista potilaista, jotka saivat ylläpitohoitoa, infliksimabi vasta-aineita esiintyi kaikkiaan 3,3 %:lla immunosuppressantteja saaneista ja 13,3 %:lla potilaista, jotka eivät saaneet immunosuppressantteja. Vasta-aineiden esiintymistiheys oli 2–3 kertaa korkeampi potilailla, jotka saivat jaksoittaista hoitoa. Määrittymenettelyn rajoituksista johtuen negatiivinen tulos ei poissulkenut infliksimabi vasta-aineiden ilmaantumisen mahdollisuutta. Joillain potilailla, joilla kehittyi korkeita tiittäviä infliksimabi vasta-aineita, oli merkkejä alentuneesta tehosta. Psoriaasipotilailla, jotka saivat infliksimabia ylläpitohoitona ilman samanaikaisia immunomodulaattoreita, noin 28 %:lla kehittyi infliksimabi vasta-aineita (ks. kohta 4.4: ”Infuusioreaktiot ja yliherkkyys”).

### Infektiot

Tuberkuloosia, bakteeri-infektioita, mukaan lukien sepsis ja pneumonia, invasiivisia sieni-, virus- ja muita opportunisti-infektioita on todettu infliksimabia saaneilla potilailla. Jotkut näistä infektioista ovat olleet fataaleja; yleisimmin raportoituja opportunisti-infektioita, joilla kuolleisuus on > 5 %, ovat pneumokystoosi, kandidiaasi, listerioosi ja aspergilloosi (ks. kohta 4.4).

Kliinisissä tutkimuksissa 36 % infliksimabia saaneista potilaista sai hoitoa infektioiden vuoksi, kun taas plaseboa saaneista potilaista hoitoa sai 25 %.

Kliinisissä tutkimuksissa nivelreumassa vakavien infektioiden, mukaan lukien keuhkokuumeen, esiintymistiheys oli korkeampi infliksimabia ja metotreksaattia saaneilla potilailla verrattuna pelkkää metotreksaattia saaneisiin, erityisesti annoksen 6 mg/kg tai enemmän saaneilla (ks. kohta 4.4).

Markkinoillaolon aikaisessa seurannassa infektiot ovat yleisin vakava haittavaikutus. Jotkut tapauksista ovat olleet fataaleja. Lähes puoleen raportoituista kuolemantapauksista on liittynyt infektio. Tuberkuloositapauksia on raportoitu, toisinaan fataalejakuolemaan johtaneita, mukaan lukien keuhkotuberkuloosia sekä muualle kuin keuhkoihin paikantuvaa tuberkuloosia (ks. kohta 4.4).

### Maligniteetit ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

Infliksimabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa hoidettiin 5 780 potilasta, mikä vastasi 5 494 potilasvuotta, havaittiin 5 lymfoomatapausta ja 26 non-lymfoomamaligniteettiä. Vastaavasti 1 600:n plaseboa saaneen potilaan ryhmässä (vastasi 941 potilasvuotta) ei todettu yhtään lymfoomaa ja 1 non-lymfoomamaligniteettiä.

Infliksimabilla tehdyissä jopa 5 vuoden pituisissa pitkäaikaista turvallisuutta selvittävässä kliinisissä seurantatutkimuksissa, mitkä edustivat 6 234 potilasvuotta (3 210 potilasta), raportoitiin 5 lymfoomatapausta sekä 38 non-lymfoomamaligniteettiä.

Markkinoillaolon aikaisessa seurannassa on raportoitu myös maligniteetteja, mukaan lukien lymfoomaa (ks. kohta 4.4).

Eksploratiivisessa kliinisessä tutkimuksessa kohtalaista tai vaikeaa COPD-tautia sairastavilla potilailla, jotka tupakoivat tai olivat aiemmin tupakoineet, 157 aikuista potilasta sai infliksimabia samansuuruisina annoksina kuin käytetään nivelreumassa ja Crohnin taudissa. Yhdeksälle näistä potilaista kehittyi maligniteetti, mukaan lukien yksi lymfooma. Seuranta-ajan pituuden mediaani oli 0,8 vuotta (esiintymistiheys 5,7 % [95 %:n luottamusväli 2,65 % – 10,6 %]). 77 verrokkipotilasta kohden raportoitiin yksi maligniteetti (seuranta-ajan pituuden mediaani oli 0,8 vuotta; esiintymistiheys 1,3 % [95 %:n luottamusväli 0,03 % – 7,0 %]). Pääosa maligniteeteista kehittyi keuhkojen tai pään ja kaulan alueelle.

Väestöpohjaisessa retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa havaittiin nivelreumaa sairastavilla, infliksimabia saaneilla naisilla kohdunkaulan syövän lisääntyneen verrattuna potilaisiin, jotka eivät olleet saaneet biologista lääkettä, tai normaaliväestöön, mukaan lukien yli 60-vuotiaat (ks. kohta 4.4).

Markkinoillaolon aikana on lisäksi raportoitu hepatospleenisiä T-solulyymfooma -tapauksia potilailla, joita on hoidettu infliksimabilla. Suuri enemmistö tapauksista on esiintynyt potilailla, joilla on Crohnin tauti tai haavainen koliitti, ja useimmat heistä olivat kasvuikäisiä tai nuoria aikuisia miehiä (ks. kohta 4.4).

### Sydämen vajaatoiminta

Faasi II:n tutkimuksessa, jossa arvioitiin infliksimabia sydämen vajaatoiminnassa, todettiin infliksimabia saaneilla potilailla enemmän sydämen vajaatoiminnan pahentumisesta johtunutta kuolleisuutta. Näin oli erityisesti niillä, jotka saivat suurimman annoksen 10 mg/kg (ts. kaksi kertaa hyväksytty enimmäisannos). Tässä tutkimuksessa 150 potilasta, joilla oli NYHA:n luokkaa III–IV oleva sydämen vajaatoiminta (ejektiofraktio  $\leq 35$  %) saivat kolme infliksimabi-infuusiota annoksilla 5 mg/kg, 10 mg/kg tai plaseboa kuuden viikon ajan. Viikolla 38 101:sta infliksimabia saaneesta potilaasta oli menehtynyt 9 (2 potilasta 5 mg/kg:n ryhmässä ja 7 potilasta 10 mg/kg:n ryhmässä), kun 49 potilaan plaseboryhmässä kuolemantapauksia oli yksi.

Infliksimabia saavilla potilailla on valmisteen markkinoillaoloaikana raportoitu sydämen vajaatoiminnan pahenemista, johon voi liittyä tunnistettavia presipitaatiotekijöitä. Myös sydämen vajaatoiminnan puhkeamista on markkinoillaoloaikana raportoitu, mukaan lukien sydämen vajaatoimintaa potilailla, joilla ei ole aiempaa tiedossa olevaa kardiovaskulaarista sairautta. Muutamat näistä potilaista ovat olleet alle 50-vuotiaita.

### Maksaan ja sappeen liittyvät tapahtumat

Kliinisissä tutkimuksissa on havaittu lievää tai kohtalaista ALAT- ja ASAT-arvojen kohoamista infliksimabia saavilla potilailla. Tila ei ole kuitenkaan edennyt vaikeaksi maksavaurioksi. Vähintään viisinkertaisesti yli normaalin ylärajan kohonneita ALAT-arvoja on havaittu (ks. taulukko 2). Aminotransferaasiarvojen (ALAT yleisemmin kuin ASAT) kohoamista havaittiin useammin infliksimabia saavilla potilailla kuin verrokeilla, näin sekä annettaessa infliksimabia yksin että yhdessä muiden immunosuppressiivisten aineiden kanssa. Yleensä aminotransferaasipoikkeamat olivat ohimeneviä, vaikkakin joillain potilailla arvot säilyivät koholla pitkään. Yleensä potilaat, joilla ALAT- ja ASAT-arvot kohosivat, olivat oireettomia. Nämä arvojen poikkeavuudet vähenivät tai hävisivät joko jatkamalla infliksimabin antoa, keskeyttämällä se tai muuttamalla muuta samanaikaista hoitoa. Markkinoillaolon aikaisessa seurannassa infliksimabia saaneilla potilailla on raportoitu ikterusta ja maksatulehdusta, ja näistä muutamiiin on liittynyt autoimmuunihepatiitin piirteitä (ks. kohta 4.4).

**Taulukko 2****Niiden potilaiden osuus, joilla ALAT-aktiivisuus on kohonnut kliinisissä tutkimuksissa**

Käyttöaihe	Potilaiden lukumäärä <sup>3</sup>		Mediaani seuranta-aika (viikkoja) <sup>4</sup>		≥ 3 x normaalin yläraja		≥ 5 x normaalin yläraja	
	plasebo	infliksima bi	plasebo	infliksima bi	plasebo	infliksima bi	plasebo	infliksima bi
Nivelreuma <sup>1</sup>	375	1087	58,1	58,3	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Crohnin tauti <sup>2</sup>	324	1034	53,7	54,0	2,2 %	4,9 %	0,0 %	1,5 %
Crohnin tauti lapsilla	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4 %	N/A	1,5 %
Haavainen koliitti	242	482	30,1	30,8	1,2 %	2,5 %	0,4 %	0,6 %
Haavainen koliitti lapsilla	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7 %	N/A	1,7 %
Selkäranka reuma	76	275	24,1	101,9	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %
Nivelpsori aasi	98	191	18,1	39,1	0,0 %	6,8 %	0,0 %	2,1 %
Plakkipsoriaasi	281	1175	16,1	50,1	0,4 %	7,7 %	0,0 %	3,4 %

<sup>1</sup> Plasebopotilaat saivat metotreksaattia, kun taas infliksima bi potilaat saivat sekä infliksima bia että metotreksaattia.

<sup>2</sup> Plasebopotilaat kahdessa faasi III:n tutkimuksessa Crohnin taudissa saivat 5 mg/kg alkuannoksen infliksima bia tutkimuksen alussa ja käyttivät plaseboa ylläpitovaiheessa. Potilaat, jotka satunnaistettiin plaseboylläpitoryhmään ja myöhemmin vaihdettiin saamaan infliksima bia, ovat mukana infliksima biryhmässä ALAT- analyysissä. Crohnin taudin faasin IIIb tutkimuksessa plasebopotilaat saivat aktiivina vertailuvalmisteena atsatiopriinia 2,5 mg/kg/vrk plaseboinfusioiden lisäksi.

<sup>3</sup> Niiden potilaiden lukumäärä, joilta arvioitiin ALAT.

<sup>4</sup> Mediaani seuranta-aika perustuu hoidettuihin potilaisiin.

Tumavasta-aineet (ANA)/kaksisäikeisen anti-DNA:n (dsDNA) vasta-aineet

Kliinisten tutkimusten aikana noin puolet infliksima bia saaneista potilaista, jotka olivat tutkimuksen lähtötilanteessa ANA-negatiivisia, tulivat ANA-positiivisiksi tutkimuksen aikana. Vastaava luku plaseboa saaneilla potilailla oli yksi viidesosa. Uusia anti-dsDNA -vasta-aineita määritettiin noin 17 %:lla infliksima bihoitoa saaneista potilaista ja 0 %:lla plaseboa saaneista. Viimeisessä arvioissa 57 % infliksima bia saaneista potilaista pysyi anti-dsDNA-positiivisena. Lupusta ja lupuksen kaltaista oireyhtymää raportoitiin kuitenkin harvoin (ks. kohta 4.4).

**Pediatriiset potilaat**Potilaat, joilla on lastenreuma (juveniili reumatoidiartriitti)

Infliksima bia tutkittiin kliinisessä tutkimuksessa 120 potilaalla (ikäryhmä 4–17-vuotiaat), joilla oli aktiivinen lastenreuma huolimatta metotreksaattihoidosta. Potilaat saivat 3 tai 6 mg/kg infliksima bia kolmen annoksen induktiohoitona (3 mg/kg viikoilla 0, 2 ja 6 tai 6 mg/kg viikoilla 14, 16 ja 20) ja sen jälkeen ylläpitohoitona joka 8. viikko, samanaikaisesti metotreksaatin kanssa.

Infuusioreaktiot

Infuusioreaktioita esiintyi 35 %:lla lastenreumaa sairastavista potilaista, jotka saivat 3 mg/kg, ja 17,5 %:lla potilaista, jotka saivat 6 mg/kg. 3 mg/kg infliksima bia saaneiden ryhmässä 4 potilasta 60:sta sai vakavan infuusioreaktion ja kolmella potilaalla raportoitiin mahdollinen anafylaktinen reaktio (niistä 2 oli vakavien infuusioreaktioiden joukossa). 6 mg/kg

saaneiden ryhmässä 2 potilaalla 57:stä oli vakava infuusioreaktio, toisella heistä oli mahdollisesti anafylaktinen reaktio (ks. kohta 4.4).

#### Immunogeenisuus

Infliksimabilille kehittyi vasta-aineita 38 %:lla potilaista, jotka saivat 3 mg/kg, ja 12 %:lla potilaista, jotka saivat 6 mg/kg. Vasta-ainetiitterit olivat huomattavasti korkeammat 3 mg/kg saaneilla kuin 6 mg/kg saaneiden ryhmässä.

#### Infektiot

Infektioita todettiin 68 %:lla (41/60) lapsista, jotka saivat 3 mg/kg 52 viikon ajan, 65 %:lla (37/57) lapsista, jotka saivat infliksimabia 6 mg/kg 38 viikon ajan ja 47 %:lla (28/60) lapsista, jotka saivat plaseboa 14 viikon ajan (ks. kohta 4.4).

#### Crohnin tautia sairastavat lapset

Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin useammin Crohnin tautia sairastavilla lapsipotilailla (ks. kohta 5.1) kuin aikuisilla Crohnin tautia sairastavilla: anemia (10,7 %), verta ulosteessa (9,7 %), leukopenia (8,7 %), punastuminen (8,7 %), virusinfektio (7,8 %), neutropenia (6,8 %), bakteeri-infektio (5,8 %) ja hengityselinten allerginen reaktio (5,8 %). Lisäksi raportoitiin luunmurtumia (6,8 %), mutta syy-yhteyttä ei kuitenkaan ole osoitettu. Muita huomioonotettavia seikkoja käsitellään alla.

#### Infuusioon liittyvät reaktiot

Crohnin tautia sairastavien lapsipotilaiden tutkimuksessa 17,5 % satunnaistetuista potilaista sai yhden tai useampia infuusioreaktioita. Vakavia infuusioreaktioita ei tavattu. Kaksi potilasta Crohnin tautia sairastavien lapsipotilaiden tutkimuksessa sai ei-vakavan anafylaktisen reaktion.

#### Immunogeenisuus

Kolmella (2,9 %) lapsipotilaalla havaittiin infliksimabin vasta-aineita.

#### Infektiot

Crohnin tautia sairastavien lapsipotilaiden tutkimuksessa 56,3 %:lla satunnaistetuista infliksimabia saaneista potilaista raportoitiin infektiota. Infektioita raportoitiin useammin potilailla, jotka saivat infuusion joka 8. viikko kuin infuusion joka 12. viikko saaneilla (73,6 % vs. 38,0 %). Vakavia infektiota raportoitiin 3 potilaalla joka 8. viikon ja 4 potilaalla joka 12. viikon ylläpitohoitoryhmässä. Yleisimmät raportoidut infektiot olivat ylempien hengityselinten infektio sekä nielutulehdus, ja yleisin raportoitu vakava infektio oli absessi. Keuhkokuumetta raportoitiin kolmella (yksi vakava) ja herpes zoster -infektio kahdella potilaalla (molemmat ei-vakavia).

#### Haavaista koliittia sairastavat lapset

Pediatriassa haavaisen koliitin ja aikuisten haavaisen koliitin tutkimuksissa raportoidut haittavaikutukset olivat kaiken kaikkiaan yleensä yhdenmukaisia. Pediatriassa haavaisen koliitin tutkimuksessa yleisimmät haittavaikutukset olivat ylempien hengitysteiden infektio, nielutulehdus, vatsakipu, kuume ja päänsärky. Yleisin haittavaikutus oli haavaisen koliitin paheneminen, jonka esiintyvyys oli suurempi potilailla, jotka olivat joka 12. viikon hoito-ohjelmassa kuin potilailla, jotka olivat joka 8. viikon hoito-ohjelmassa.

#### Infuusioon liittyvät reaktiot

Kaikkiaan kahdeksan (13,3 %) 60 hoidetusta potilaasta sai yhden tai useampia infuusioreaktioita, joista neljä 22:sta (18,2 %) joka 8. viikon ja kolme 23:sta (13,0 %) joka 12. viikon

ylläpitohoitoryhmässä. Vakavia infuusioreaktioita ei raportoitu. Kaikki infuusioreaktiot olivat lieviä tai kohtalaisia.

### Immunogeenisuus

Neljällä (7,7 %) potilaalla havaittiin infliksimabin vasta-aineita 54 viikon aikana.

### Infektiot

Infektioita raportoitiin 31:llä (51,7 %) 60 hoidetusta potilaasta pediatriassa haavaisen koliitin tutkimuksessa, ja 22 (36,7 %) tarvitsi oraalista tai parenteraalista antimikrobiaalista hoitoa. Infektioita saaneiden potilaiden osuus pediatriassa haavaisen koliitin tutkimuksessa oli samanlainen kuin Crohnin tautia sairastavien lapsipotilaiden tutkimuksessa, mutta suurempi kuin aikuispotilaiden haavaisen koliitin tutkimuksissa. Infektioiden yleinen esiintyvyys pediatriassa haavaisen koliitin tutkimuksessa oli 13/22 (59 %) joka 8. viikon ylläpitohoitoryhmässä ja 14/23 (60,9 %) joka 12. viikon ylläpitohoitoryhmässä. Ylempien hengitysteiden infektio (7/60 [12 %]) ja nielutulehdus (5/60 [8 %]) olivat useimmiten raportoidut hengityselinten infektiot. Vakavia infektioita raportoitiin 12 %:lla (7/60) kaikista hoidetuista potilaista.

Tässä tutkimuksessa oli enemmän potilaita 12–17-vuotiaiden ikäryhmässä (45/60 [75,0 %]) kuin 6–11-vuotiaiden ikäryhmässä (15/60 [25,0 %]). Potilasmäärä kummassakin alaryhmässä on liian pieni, jotta voitaisiin tehdä lopullisia johtopäätöksiä iän vaikutuksesta haittatapahtumiin. Nuorempien ikäryhmässä suurempi määrä potilaita sai vakavia hättävaiikutuksia ja keskeytti hoidon hättävaiikutusten vuoksi kuin vanhempien ikäryhmässä. Myös infektioita saaneiden määrä oli suurempi nuorempien ikäryhmässä, kun taas vakavia infektioita saaneiden määrä oli samanlainen näissä kahdessa ikäryhmässä. Hättävaiikutuksia ja infuusioreaktioita saaneiden määrät olivat kaiken kaikkiaan samanlaiset 6–11-vuotiaiden ja 12–17-vuotiaiden ikäryhmien välillä.

### **Markkinoillaolon aikaiset kokemukset**

Markkinoillaolon aikana infliksimabia saaneilla lapsipotilailla spontaanisti raportoituihin vakaviin hättävaiikutuksiin ovat kuuluneet maligniteetit, mukaan lukien hepatospleeninen T-solulymfoma, ohimenevä maksaentsyymien poikkeavuus, lupuksen kaltainen oireyhtymä ja positiiviset autovasta-aineet (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

### **Lisätietoa erityisistä potilasryhmistä**

#### lääkkäät

Kliinisissä nivelreumatutkimuksissa vakavien infektioiden ilmaantuvuus oli suurempi infliksimabia yhdessä metotreksaatin kanssa saaneilla 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla (11,3 %) kuin alle 65-vuotiailla (4,6 %). Pelkkää metotreksaattia saaneilla potilailla vakavien infektioiden ilmaantuvuus oli 5,2 % 65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla ja 2,7 % alle 65-vuotiailla potilailla (ks. kohta 4.4).

### **Epäillyistä hättävaiikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä hättävaiikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä hättävaiikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu. Jopa 20 mg/kg:n suuruisia kerta-annoksia on annettu ilman, että on ilmennyt myrkytysoireita.



## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, tuumorinekroositekijä alfan (TNF<sub>α</sub>) estäjät, ATC-koodi: L04AB02.

Zessly on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston kotisivulta: <http://www.ema.europa.eu>.

#### Vaikutusmekanismi

Infliksimabi on kimeerinen ihmisen ja hiiren monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu korkealla affiniteetilla TNF<sub>α</sub>:n sekä liukoosiin että transmembraanisiin muotoihin, mutta ei lymfotoksiini-α:an (TNF<sub>β</sub>).

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Infliksimabi estää TNF<sub>α</sub>:aa toimimasta tehokkaasti monissa *in vitro* -eläinkokeissa. Infliksimabi esti transgeenisissa hiirissä ihmisen TNF<sub>α</sub>:n ekspression aiheuttaman polyartriitin kehittymisen ja aikaansai nivelerosioiden paranemisen, kun hoito aloitettiin sairauden alkamisen jälkeen. *In vivo*, infliksimabi muodostaa nopeasti pysyviä yhdisteitä ihmisen TNF<sub>α</sub>:n kanssa. Tämä on TNF<sub>α</sub>:n bioaktiivisuuden menetykselle rinnasteinen prosessi.

Nivelreumapotilailla on havaittu TNF<sub>α</sub>-pitoisuuden nousua nivelissä, ja se korreloi kohonneen taudin aktiivisuuden kanssa. Infliksimabihoito vähensi nivelreumassa tulehdussolujen infiltraatiota kudoksiin nivelten tulehdusalueilla sekä soluadheesiota, kemoattraktiota ja kudoshajoamista välittävien molekyylien ekspressiota. Infliksimabihoiton jälkeen potilaiden seerumin interleukiini 6:n (IL-6) ja C-reaktiivisen proteiinin (CRP) tasot laskivat ja nivelreumapotilailla, joilla hemoglobiinitasot olivat alentuneet, hemoglobiinin tasot nousivat lähtötilanteeseen verrattuna. Perifeerisen veren lymfosyyttien määrä ei näyttänyt vähenevän merkittävästi, ei myöskään niiden proliferatiivinen vaste *in vitro* mitogeeneen stimulaatioon verrattuna hoitamattomien potilaiden soluihin. Psoriaasipotilailla infliksimabihoito vähensi epidermaalista tulehdusta ja normalisoi psoriaasiplakkien keratinosyyttien erilaistumista. Nivelpsoriaasissa lyhytaikainen infliksimabihoito vähensi T-solujen ja verisuonten määrää nivelkalvossa ja psoriaattisella iholla.

Ennen infliksimabin antamista ja neljä viikkoa sen jälkeen otettujen paksusuolen biopsioiden histologisessa arvioinnissa paljastui, että todettavissa oleva TNF<sub>α</sub> oli vähentynyt huomattavasti. Crohnin tautia sairastavien potilaiden infliksimabihoiton ja seerumin usein koholla olevan, tulehduksesta kertovan CRP:n huomattavan vähenemisen todettiin myös olevan yhteydessä toisiinsa. Perifeeristen valkosolujen kokonaismäärissä oli tapahtunut vähäisiä muutoksia infliksimabihoitoa saaneilla potilailla, vaikka lymfosyytti-, monosyytti- ja neutrofiilimäärissä oli tapahtunut muutoksia normaalivaihtelun suuntaan. Infliksimabihoitoa saaneiden potilaiden perifeerisissä veren mononuklearisoluissa (PBMC) ei ollut havaittavissa proliferatiivisten ärsykkeiden vastaanottavuuden heikkenemistä verrattuna niihin potilaisiin, jotka eivät olleet saaneet lääkettä. Infliksimabihoiton jäljiltä ei myöskään havaittu sanottavia muutoksia stimuloitujen PBMC-solujen sytokiinituotannossa. Suolen limakalvolta otetulla biopsialla saadut lamina propria mononuklearisolut osoittivat infliksimabihoiton vähentäneen niiden solujen lukumäärää, jotka kykenevät tuottamaan TNF<sub>α</sub>:aa ja γ-interferonia. Histologisissa lisätutkimuksissa saatiin todisteita siitä, että infliksimabihoito vähentää inflammatoristen solujen infiltraatiota suolen vahingoittuneille alueille sekä tulehduksen merkkejä näillä alueilla. Suolen limakalvon endoskooppisissa tutkimuksissa on saatu näyttöä limakalvon paranemisesta infliksimabia saaneilla potilailla.

## Kliininen teho ja turvallisuus

### Nivelreuma aikuisilla

Infliksiabin teho arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, keskeisessä kliinisessä monikeskustutkimuksessa. Molemmissa tutkimuksissa foolihapon, oraalisten kortikosteroidien ( $\leq 10$  mg/vrk) ja/tai tulehduskipulääkkeiden (eli NSAIDien) käyttö vakioannoksina oli sallittu.

Tutkimuksen ensisijaiset päätepiteet olivat nivelreuman merkkien ja oireiden väheneminen arvioituna American College of Rheumatologyn kriteereillä (ACR20 tutkimuksessa 1 [kuvattu alla], ACR-N tutkimuksessa 2 [kuvattu alla]), rakenteellisten nivelvaurioiden estäminen ja fyysisen toimintakyvyn paraneminen. Merkkien ja oireiden väheneminen määriteltiin vähintään 20 %:n paranemisena (ACR20) sekä arkojen että turvonneiden nivelten lukumäärässä ja kolmessa seuraavista viidestä kriteeristä: (1) lääkärin yleisarvio, (2) potilaan yleisarvio, (3) toimintakyvyn mitta, (4) visuaalinen kipuasteikko ja (5) lasko tai C-reaktiivinen proteiini. ACR-N käyttää samoja kriteerejä kuin ACR20, määritettynä siten, että otetaan alhaisin paranemisprosentti turvonneiden nivelten lukumäärässä, arkojen nivelten lukumäärässä ja jäljellä olevien viiden ACR-vasteen komponenttien mediaani. Rakenteellisia nivelvaurioita (eroosioita ja nivelraon kapenemista) sekä käsissä että jaloissa mitattiin muutoksena lähtötilanteesta kokonaispistemääränä van der Heijde-modifioidulla Sharpin asteikolla (0-440). Toimintakykyindeksiä (Health Assessment Questionnaire, HAQ, asteikko 0-3) käytettiin mittaamaan potilaiden fyysisen toimintakyvyn keskimääräistä muutosta lähtötilanteesta ajan myötä.

Plasebokontrolloidussa tutkimuksessa 1 vastetta arvioitiin viikoilla 30, 54 ja 102 428 potilaalla, joiden nivelreuma oli aktiivinen metotreksaattilääkityksestä huolimatta. Noin 50 % potilaista kuului toiminnalliseen III-luokkaan. Potilaat saivat plaseboa, 3 mg/kg tai 10 mg/kg infliksiabia viikoilla 0, 2 ja 6 ja sen jälkeen 4 tai 8 viikon välein. Kaikki potilaat saivat metotreksaattia vakioannoksina (mediaani 15 mg/viikko) kuuden kuukauden ajan ennen tutkimusta ja annos oli muuttumaton koko tutkimusajan.

Tulokset viikolta 54 (ACR20, kokonaispistemäärä van der Heijde -modifioidulla Sharpin asteikolla ja HAQ) on esitetty taulukossa 3. Kaikissa infliksiabiryhmissä havaittiin parempi kliininen vaste (ACR50 ja ACR70) viikoilla 30 ja 54 kuin pelkkää metotreksaattia saaneilla.

Rakenteellisten nivelvaurioiden (eroosioiden ja nivelraon kapenemisen) etenemisnopeuden hidastumista havaittiin kaikissa infliksiabiryhmissä viikolla 54 (taulukko 3).

Viikolla 54 havaittu teho säilyi koko 102 viikon hoitoajan. Tutkimuksen keskeyttäneiden määrästä johtuen tehoeron suuruusluokkaa infliksiabiryhmän ja pelkkää metotreksaattia saaneiden välillä ei voida määrittää.

**Taulukko 3**  
**Vaikutus ACR20:een, rakenteelliseen nivelvaurioon ja fyysiseen toimintakykyyn viikolla 54, tutkimus 1**

	Kontrolli <sup>a</sup>	infliksimabi <sup>b</sup>				Kaikki infliksimabit <sup>b</sup>
		3 mg/kg q 8 vko	3 mg/kg q 4 vko	10 mg/kg q 8 vko	10 mg/kg q 4 vko	
Potilaat, joilla ACR20-vaste / arvioidut potilaat (%)	15/88 (17 %)	36/86 (42 %)	41/86 (48 %)	51/87 (59 %)	48/81 (59 %)	176/340 (52 %)
Kokonaispistemäärä <sup>d</sup> (van der Heijde -modifioitu Sharpin asteikko)						
Muutos lähtötilanteesta (keskiarvo ± SD <sup>c</sup> )	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Mediaani (interkvartiili alue)	4,0 (0,5;9,7)	0,5 (-1,5;3,0)	0,1 (-2,5;3,0)	0,5 (-1,5;2,0)	-0,5 (-3,0;1,5)	0,0 (-1,8;2,0)
Potilaat, joilla ei taudin huononemista / arvioidut potilaat (%) <sup>e</sup>	13/64 (20 %)	34/71 (48 %)	35/71 (49 %)	37/77 (48 %)	44/66 (67 %)	150/285 (53 %)
HAQ:n muutos lähtötilanteesta ajan myötä <sup>e</sup> (arvioidut potilaat)	87	86	85	87	81	339
Keskiarvo ± SD <sup>c</sup>	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

- <sup>a</sup> kontrolli = Kaikilla potilailla aktiivinen nivelreuma huolimatta siitä, että saivat vakioannoksen metotreksaattia 6 kuukauden ajan ennen tutkimusta ja annos oli muuttumaton koko tutkimusajan. Oraalisten kortikosteroidien käyttö vakioannoksina ( $\leq 10$  mg/vrk) ja/tai steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAIDien) käyttö oli sallittua ja folaattilisää annettiin.
- <sup>b</sup> kaikki infliksimabiannokset annettu yhdessä metotreksaatin ja folaatin kanssa ja osa kortikosteroidien ja/tai steroideihin kuulumattomien tulehduskipulääkkeiden (NSAIDien) kanssa.
- <sup>c</sup>  $p < 0,001$ , jokaiselle infliksimabiryhmälle vs. kontrolli
- <sup>d</sup> suurempi lukuarvo merkitsee suurempaa nivelvauriota.
- <sup>e</sup> HAQ = Health Assessment Questionnaire, toimintakykyindeksi; suurempi lukuarvo merkitsee vähäisempää toiminnanvajausta.

Tutkimuksessa 2 vastetta arvioitiin viikolla 54 1 004 potilaalla, jotka eivät aiemmin olleet saaneet metotreksaattia ja joilla oli varhaisen vaiheen (sairauden kesto enintään 3 vuotta, mediaani 0,6 vuotta) aktiivinen nivelreuma (turvonneiden nivelten määrän mediaani oli 19 ja arkojen nivelten vastaavasti 31). Kaikki potilaat saivat metotreksaattia (annos optimoitiin tasolle 20 mg/viikko viikkoon 8 mennessä) ja joko plaseboa, 3 mg/kg tai 6 mg/kg infliksimabia viikoilla 0, 2 ja 6 ja sen jälkeen joka 8. viikko. Tulokset viikolta 54 on esitetty taulukossa 4.

54 viikon pituisen hoidon jälkeen molemmilla metotreksaatin kanssa samanaikaisesti annetuilla infliksimabiannoksilla todettiin sairauden merkkien ja oireiden parantuneen tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin pelkällä metotreksaattilla, kun mitattiin ACR20-, 50- ja 70-vasteet saavuttaneiden potilaiden osuus.

Tutkimuksessa 2 yli 90 %:lla potilaista saatiin vähintään kaksi arvioitavaa röntgenkuvaa. Rakenteellisten vaurioiden pahenemisnopeuden havaittiin pienenevän viikoilla 30 ja 54 infliksimabia ja metotreksaattia saaneiden ryhmissä verrattuna pelkkään metotreksaattiin.

**Taulukko 4**  
**Vaikutus ACRn-arvoon, rakenteelliseen nivelvaurioon ja fyysiseen suorituskykyyn viikolla 54, tutkimus 2**

	Plasebo + MTX	Infliximabi + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Yhdistetty
Satunnaistettuja potilaita	282	359	363	722
ACR:n paranemisprosentti				
Keskiarvo ± SD <sup>a</sup>	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Muutos lähtötilanteesta van der Heijde -modifoidulla Sharpin asteikolla <sup>b</sup>				
Keskiarvo ± SD <sup>a</sup>	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Mediaani	0,43	0,00	0,00	0,00
HAQ:n paraneminen verrattuna lähtö-tilanteeseen ajan myötä viikosta 30 viikkoon 54 <sup>c</sup>				
Keskiarvo ± SD <sup>d</sup>	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

<sup>a</sup> p < 0,001, jokaiselle infliksimabiryhmälle vs. kontrolli.

<sup>b</sup> suurempi lukuarvo merkitsee suurempaa nivelvauriota.

<sup>c</sup> HAQ = Health Assessment Questionnaire; suurempi lukuarvo merkitsee vähäisempää toiminnanvajausta.

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

Annostitraamista nivelreumassa puoltavat tiedot ovat tutkimuksesta 1, tutkimuksesta 2 ja tutkimuksesta 3. Tutkimus 3 oli satunnaistettu, monikeskus-, kaksoissokko-, 3-haarainen, rinnakkaisryhmä- ja turvallisuustutkimus. Yhdessä tutkimushaaroista (ryhmä 2, n = 329) riittämättömän vasteen saaneille potilaille sallittiin annostitus 1,5 mg/kg:n nousuin annostasolta 3 mg/kg tasolle 9 mg/kg. Suurin osa (67 %) näistä potilaista ei tarvinnut annostitusta. Annostituksen tarvinneista potilasta 80 % saavutti kliinisen vasteen ja valtaosa (64 %) näistä tarvitsi vain yhden 1,5 mg/kg:n annosmuutoksen.

### Crohnin tauti aikuisilla

#### Keskivaikean tai vaikean aktiivisen Crohnin taudin induktiohoito

Infliximabin teho kerta-annoshoitona arvioitiin 108 potilaalla, joilla oli aktiivinen Crohnin tauti (Crohnin taudin aktiivisuusindeksi (CDAI)  $\geq 220 \leq 400$ ), satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa annos-vastetutkimuksessa. Näistä 108 potilaasta 27 sai infliksimabin suositellun annoksen 5 mg/kg. Kaikkien potilaiden vaste aikaisempiin tavanomaisiin hoitoihin oli ollut riittämätön. Tavanomaisen lääkityksen rinnakkainen käyttö vakioina annoksina sallittiin, ja 92 % potilaista jatkoi tällaista hoitoa.

Ensisijainen tutkimuksen päätepiste oli se osa potilaista, joilla oli kliininen vaste määriteltynä CDAI:n vähentymisenä  $\geq 70$  pistettä lähtöarvosta viikon 4 arvioinnissa ja ilman, että Crohnin taudin vuoksi käytettävää lääkitystä lisättiin tai että taudin vuoksi tehtiin leikkaus. Potilaita, jotka saivat vasteen viikolla 4, seurattiin viikolle 12 saakka. Sekundaarisia päätepiteitä olivat se osa potilaista, joiden oireet lieventyivät kliinisesti viikolla 4 (CDAI < 150), sekä kliininen vaste ajan myötä.

Viikolla 4 yhden kerta-annoksen jälkeen 22/27 (81 %:lla) infliksimabia 5 mg/kg:n annoksena saaneista potilaista saatiin kliininen vaste ja vastaavasti 4/25 (16 %:lla) plaseboa saaneista potilaista (p < 0,001). Lisäksi viikolla neljä 13/27 (48 %:lla) infliksimabia saaneista potilaista oireet lievenivät (CDAI < 150) verrattuna 1/25 (4 %:iin) plaseboa saaneista potilaista. Vaste havaittiin kahden viikon kuluessa ja maksimivaste havaittiin neljännellä viikolla. Viimeisellä arviointikerralla kahdentoista viikon jälkeen 13/27 (48 %) infliksimabia saaneista potilaista respondoi yhä.

### *Keskivaikean tai vaikean aktiivisen Crohnin taudin ylläpitohoito aikuisilla*

Toistuvien infliksimabiannosten tehoa tutkittiin vuoden pituisessa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus 4). Yhteensä 573 kohtalaista tai vaikeaa, aktiivista Crohnin tautia ( $CDAI \geq 220 \leq 400$ ) sairastavaa potilasta sai yhden 5 mg/kg infuusion viikolla 0. 178 potilaalla 580:stä mukaan otetusta (30,7 %) määritettiin olevan vaikea tauti ( $CDAI$ -pisteet  $> 300$  ja samanaikainen kortikosteroidien ja/tai immunosuppressanttien käyttö), mikä vastaa tilannetta tämän käyttöaiheen populaatiossa (ks. kohta 4.1). Viikolla 2 kaikilta potilailta arvioitiin kliininen vaste, ja potilaat satunnaistettiin yhteen kolmesta hoitoryhmästä: ylläpitohoito plasebolla, ylläpitohoito 5 mg/kg annoksella ja ylläpitohoito 10 mg/kg annoksella. Kaikki 3 ryhmää saivat toistuvat infuusiot viikoilla 2 ja 6 ja sitten joka 8. viikko.

573 satunnaistetusta potilaasta 335:llä (58 %) saatiin kliininen vaste viikkoon 2 mennessä. Nämä potilaat luokiteltiin viikolla 2 respondoineiksi ja heidät otettiin mukaan primaarianalyysiin (ks. taulukko 5). Viikolla 2 ei-respondoineiksi luokitelluista potilaista 32 % (26/81) ylläpitohoitoa plasebolla saaneiden ryhmässä ja 42 % (68/163) infliksimabia saaneiden ryhmässä saivat kliinisen vasteen viikkoon 6 mennessä. Ryhmien välillä ei tämän jälkeen ollut eroa myöhäisen vasteen saaneiden lukumäärissä.

Ensisijaisina päätepisteinä olivat viikolla 30 kliinisessä remissiossa ( $CDAI < 150$ ) olevien potilaiden lukumäärä sekä vasteen häviämisen ajankohta viikkoon 54 asti. Kortikosteroidien vähentäminen sallittiin viikon 6 jälkeen.

**Taulukko 5**  
**Vaikutukset vasteeseen ja remissioon keskivaikeaa tai vaikeaa aktiivista Crohnin tautia sairastavilla potilailla, tulokset tutkimuksesta 4 (viikolla 2 respondoineet)**

	Tutkimus 4 (viikolla 2 respondoineet) % potilaista		
	Plasebo ylläpitohoito (n = 110)	Infliksimabi- ylläpitohoito 5 mg/kg (n = 113) (p-arvo)	Infliksimabi- ylläpitohoito 10 mg/kg (n = 112) (p-arvo)
Mediaani aika vasteen katoamiseen viikkoon 54 asti	19 viikkoa	38 viikkoa (0,002)	> 54 viikkoa (< 0,001)
<b>Viikko 30</b>			
Kliininen vaste <sup>a</sup>	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Kliininen remissio	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Remissio ilman steroideja	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
<b>Viikko 54</b>			
Kliininen vaste <sup>a</sup>	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Kliininen remissio	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Pitkäkestoinen remissio ilman steroideja <sup>b</sup>	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

<sup>a</sup>  $CDAI$ :n lasku  $\geq 25$  % ja  $\geq 70$  pistettä.

<sup>b</sup>  $CDAI < 150$  sekä viikolla 30 että 54 eikä potilas käytä kortikosteroideja 3 kuukauteen ennen viikkoa 54, mutta käytti kortikosteroideja lähtötilanteessa.

Viikolta 14 alkaen hoitovasteen saaneiden potilaiden, jotka sitten menettivät kliinisen hyödyn, sallittiin vaihtaa saamaan infliksimabia 5 mg/kg suuremman annoksen kuin se, jota saamaan heidät alun perin satunnaistettiin. 89 % (50/56) potilaista, jotka menettivät kliinisen vasteen

infliksímabia 5 mg/kg saaneiden ylläpitoryhmässä viikon 14 jälkeen, saivat vasteen infliksímabin annoksella 10 mg/kg.

Elämänlaadun paranemista sekä sairaudesta johtuvien sairaalapäivien ja kortikosteroidien käytön vähenemistä havaittiin infliksímabia ylläpitohoitona saaneiden ryhmissä verrattuna plaseboa ylläpitohoitona saaneiden ryhmään viikoilla 30 ja 54.

Infliksímabia arvioitiin atsatiopriinin kanssa tai yksinään satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa aktiivivertailututkimuksessa. Tutkimukseen osallistui 508 keskivaikeaa tai vaikeaa Crohnin tautia sairastavaa aikuista potilasta ( $CDAI \geq 220 \leq 450$ ), jotka eivät aiemmin olleet saaneet biologista lääkettä eivätkä immunosuppressanteja ja joilla taudin keston mediaani oli 2,3 vuotta. Lähtötilanteessa 27,4 % potilasta sai systeemisiä kortikosteroideja, 14,2 % sai budesonidia ja 54,3 % sai 5-ASA-valmisteita. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pelkkää atsatiopriinia, pelkkää infliksímabia tai infliksímabin ja atsatiopriinin yhdistelmähoitoa. Infliksímabin annos oli 5 mg/kg viikoilla 0, 2, 6 ja sen jälkeen joka 8. viikko. Atsatiopriinin annos oli 2,5 mg/kg vuorokaudessa.

Tutkimuksen ensisijainen päätepiste oli kliininen remissio ilman kortikosteroideja viikolla 26. Tämä määritettiin niiden kliinisen remission ( $CDAI < 150$ ) saavuttaneiden potilaiden määränä, jotka eivät vähintään kolmeen viikkoon olleet käyttäneet oraalisia systeemisiä kortikosteroideja (prednisonia tai vastaavaa) tai budesonidia annoksella  $> 6$  mg/vrk. Tulokset ovat taulukossa 6. Niiden potilaiden osuus, joilla limakalvot olivat parantuneet viikolla 26, oli merkitsevästi suurempi infliksímabin ja atsatiopriinin yhdistelmähoitoa saaneiden ryhmässä (43,9 %,  $p < 0,001$ ) sekä pelkkää infliksímabia saaneiden ryhmässä (30,1 %,  $p = 0,023$ ) verrattuna pelkkää atsatiopriinia saaneiden ryhmään (16,5 %).

**Taulukko 6**  
**Niiden Crohnin tautia sairastavien potilaiden osuus prosentteina, jotka saavuttivat kliinisen remission ilman kortikosteroideja viikolla 26**

	Atsatiopriini- monoterapia	Infliksímabi- monoterapia	Infliksímabi + atsatiopriini -yhdistelmähoito
<b>Viikko 26</b>			
Kaikki satunnaistetut potilaat	30,0 % (51/170)	44,4 % (75/169) ( $p = 0,006$ )*	56,8 % (96/169) ( $p < 0,001$ )*

\* P-arvot laskettu molemmille infliksímabiryhmille vs. pelkkä atsatiopriini.

Viikolla 50 havaittiin samanlainen suuntaus kliinisen remission saavuttamisessa ilman kortikosteroideja. Lisäksi tautispesifisessä elämänlaatukselyssä (IBDQ-kysely) havaittiin elämänlaadun parantuneen infliksímabia saaneilla.

#### Fistuloivan aktiivisen Crohnin taudin induktiohoito

Teho arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa tutkimuksessa 94:llä fistuloivaa Crohnin tautia sairastavalla potilaalla, joilla oli vähintään 3 kuukautta olleita fisteileitä. Näistä potilaista 31 sai infliksímabia 5 mg/kg. Noin 93 % potilaista oli aiemmin saanut antibiootteja tai immunosuppressiivista hoitoa.

Tavanomaisen lääkityksen ottaminen rinnakkain stabiileina annoksina sallittiin ja 83 % potilaista jatkoi ainakin yhtä näistä hoidoista. Potilaat saivat kolme annosta joko plaseboa tai infliksímabia viikoilla 0, 2 ja 6. Potilaita seurattiin jopa 26 viikkoa. Ensisijaisena tutkimuksen päätepisteenä oli se osa potilaista, joilla ilmeni kliininen vaste määriteltynä siten, että fisteileiden, jotka vuotivat niitä varovasti painettaessa, määrä vähentyi  $\geq 50$  % lähtöarvosta vähintään kahdella perättäisellä käyntikerralla (4 viikon väli) ilman, että lääkkeiden käyttöä lisättiin tai että Crohnin taudin vuoksi tehtiin leikkaus.

Infliksímabia 5 mg/kg:n annoksena saaneista potilaista 68 %:lla (21/31) saatiin kliininen vaste ja vastaavasti 26 %:lla (8/31) plaseboa saaneista potilaista ( $p = 0,002$ ). Infliksímabia saaneiden potilaiden ryhmässä vaste havaittiin keskimäärin 2 viikon kuluttua. Vasteen keskimääräinen kesto oli 12 viikkoa.

Lisäksi kaikki fistelit sulkeutuivat 55 %:lla infliksimabia saaneista potilaista ja vastaavasti 13 %:lla plaseboa saaneista potilaista (p = 0,001).

### Fistuloivan aktiivisen Crohnin taudin ylläpitohoito

Toistuvien infliksimabiannosten tehoa fistuloivaa Crohnin tautia sairastavilla potilailla selvitettiin vuoden pituisessa kliinisessä tutkimuksessa (kliininen tutkimus 5). Yhteensä 306 potilasta sai 3 annosta infliksimabia 5 mg/kg viikoilla 0, 2 ja 6. Lähtötilanteessa 87 %:lla potilaista oli perianaalisia fisteleit, 14 %:lla oli abdominaalisia fisteleit ja 9 %:lla rektovaginaalisia fisteleit. CDAI-arvon mediaani oli 180. Viikolla 14 arvioitiin 282 potilaan kliininen vaste ja heidät satunnaistettiin saamaan joko plaseboa tai 5 mg/kg infliksimabia joka 8. viikko viikolle 46 asti.

Viikolla 14 respondoineet (195/282) analysoitiin ensisijaista päätepistettä varten, joka oli aika satunnaistamisesta vasteen häviämiseen (ks. taulukko 7). Kortikosteroidien vähentäminen sallittiin viikon 6 jälkeen.

**Taulukko 7**  
**Vaikutukset vasteeseen fistuloivaa Crohnin tautia sairastavilla potilailla, tulokset tutkimuksesta 5 (viikolla 14 respondoineet)**

	Tutkimus 5 (viikolla 14 respondoineet)		
	Plasebo ylläpitohoito (n = 99)	Infliksimabi- ylläpitohoito (5 mg/kg) (n = 96)	p-arvo
Mediaani aika vasteen katoamiseen viikkoon 54 asti	14 viikkoa	> 40 viikkoa	< 0,001
<b>Viikko 54</b>			
Fistelivaste (%) <sup>a</sup>	23,5	46,2	0,001
Täydellinen fistelivaste (%) <sup>b</sup>	19,4	36,3	0,009

<sup>a</sup> A ≥ 50 % alenema lähtötilanteesta vuotavien fistelien määrässä ≥ 4 viikon aikana.

<sup>b</sup> Vuotavien fistelien puuttuminen.

Viikon 22 alussa ne potilaat, jotka aluksi saivat hoitovasteen ja joilta se sittemmin hävisi, kelpuutettiin vaihtamaan aktiiviseen uusintahoitoon 8 viikon välein infliksimabiannoksella, joka oli 5 mg/kg suurempi kuin se, jota saamaan heidät alun perin satunnaistettiin. Infliksimabia 5 mg/kg saaneiden ryhmässä, jotka vaihdettiin fistelivasteen häviämisen vuoksi viikon 22 jälkeen, 57 % (12/21) sai vasteen uusintahoidolla, jossa annettiin infliksimabia 10 mg/kg 8 viikon välein.

Plasebon ja infliksimabin välillä ei havaittu merkitsevää eroa niissä potilasryhmissä, joilla kaikki fistelit olivat pitkäkestoisesti sulkeutuneet 54 viikon aikana, sellaisten oireiden kuten proktalgiaoireiden, absessien ja virtsatieinfektioiden suhteen tai hoidon aikana kehittyneiden uusien fisteleiden lukumäärän suhteen.

Ylläpitohoito infliksimabilla 8 viikon välein vähentää merkitsevästi sairaudesta johtuvien sairaalapäivien määrää sekä leikkauksia verrattuna plaseboon. Lisäksi havaittiin kortikosteroidien käytön vähenemistä sekä elämänlaadun paranemista.

### Haavainen koliitti aikuisilla

Infliksimabin teho ja turvallisuus arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimukset 6 ja 7) aikuisilla potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen haavainen koliitti (Mayo-asteikolla 6–12; endoskooppinen pisteytys ≥ 2), joka ei reagoi riittävästi perinteisiin hoitoihin [oraaliset kortikosteroidit, aminosalisylaattit ja/tai immunomodulaattorit (6-merkaptopuriini, atsatiopriini)]. Tutkimuksen aikana sallittiin oraalisten aminosalisylaattien, kortikosteroidien ja/tai immunomoduloivien aineiden käyttö vakioannoksina. Molemmissa tutkimuksissa potilaat satunnaistettiin saamaan joko plaseboa tai

infliksimabia 5 mg/kg tai 10 mg/kg viikoilla 0, 2, 6, 14 ja 22 ja tutkimuksessa 6 viikoilla 30, 38 ja 46. Kortikosteroidin asteittainen vähentäminen sallittiin viikon 8 jälkeen.

### Taulukko 8

**Vaikutus kliiniseen vasteeseen aikuisilla potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen haavainen koliitti, taudin remissioon ja limakalvojen paranemiseen viikoilla 8 ja 30.**

**Tutkimusten 6 ja 7 yhdistetyt tulokset.**

	Infliksimabi			
	Plasebo	5 mg/kg	10 mg/kg	Yhdistetty
Satunnaistettuja potilaita	244	242	242	484
<b>Osuus potilaista, joilla kliininen vaste ja pitkäkestoinen kliininen vaste</b>				
Kliininen vaste viikolla 8 <sup>a</sup>	33,2 %	66,9 %	65,3 %	66,1 %
Kliininen vaste viikolla 30 <sup>a</sup>	27,9 %	49,6 %	55,4 %	52,5 %
Pitkäkestoinen vaste (kliininen vaste sekä viikolla 8 että viikolla 30) <sup>a</sup>	19,3 %	45,0 %	49,6 %	47,3 %
<b>Osuus potilaista, joilla tauti remissiossa ja remissio pitkäkestoinen</b>				
Tauti remissiossa viikolla 8 <sup>a</sup>	10,2 %	36,4 %	29,8 %	33,1 %
Tauti remissiossa viikolla 30 <sup>a</sup>	13,1 %	29,8 %	36,4 %	33,1 %
Pitkäkestoinen remissio (remissiossa sekä viikolla 8 että viikolla 30) <sup>a</sup>	5,3 %	19,0 %	24,4 %	21,7 %
<b>Osuus potilaista, joilla limakalvot paranivat</b>				
Limakalvojen paraneminen viikolla 8 <sup>a</sup>	32,4 %	61,2 %	60,3 %	60,7 %
Limakalvojen paraneminen viikolla 30 <sup>a</sup>	27,5 %	48,3 %	52,9 %	50,6 %

<sup>a</sup> p < 0,001 kummallekin infliksimabiryhmälle vs. plasebo.

Infliksimabin teho viikolle 54 asti arvioitiin tutkimuksessa 6. Yhdistetyn infliksimabiryhmän potilaista viikolla 54 kliinisen vasteen oli saavuttanut 44,9 %, kun vastaava luku plaseboryhmässä oli 19,8 % (p < 0,001). Taudin remissiota ja limakalvojen paranemista tapahtui viikolla 54 yhdistetyssä infliksimabiryhmässä suuremmalla osalla potilaista kuin plaseboryhmässä (taudin remissiota 34,6 % infliksimabiryhmässä vs. 16,5 % plaseboryhmässä, p < 0,01 ja limakalvojen paranemista vastaavasti 46,1 % vs. 18,2 %, p < 0,001). Niiden potilaiden osuus, joilla todettiin pitkäkestoinen vaste ja pitkäkestoinen remissio viikolla 54, oli suurempi yhdistetyssä infliksimabiryhmässä kuin plaseboryhmässä (pitkäkestoinen vaste 37,9 % infliksimabiryhmässä vs. 14,0 % plaseboryhmässä, p < 0,001; ja pitkäkestoinen remissio vastaavasti 20,2 % vs. 6,6 %, p < 0,001).

Yhdistetyn infliksimabiryhmän potilaista suurempi osa saattoi lopettaa kortikosteroidilääkityksen taudin remissiovaiheessa kuin plaseboryhmän potilaista sekä viikolla 30 (22,3 % vs. 7,2 %, p < 0,001, yhdistetyt tiedot tutkimuksista 6 ja 7) että viikolla 54 (21,0 % vs. 8,9 %, p = 0,022, tiedot tutkimuksesta 6).

Yhdistettyjen tulosten analyysi tutkimuksista 6 ja 7 ja niiden jatkotutkimuksista, jotka analysoitiin lähtötilanteesta viikolle 54 asti, osoittivat haavaiseen koliittiin liittyvien sairaalaan joutumisten ja kirurgisten toimenpiteiden määrän vähenemisen infliksimabihoidon yhteydessä. Haavaiseen koliittiin liittyvien sairaalaan joutumisten määrä oli merkitsevästi vähäisempi infliksimabia 5 ja 10 mg/kg saaneiden ryhmissä kuin plaseboryhmässä (sairaalaan joutumisten lukumäärän keskiarvo sataa potilasvuotta kohti: 21 ja 19 vs. 40 plaseboryhmässä; vastaavasti p = 0,019 ja p = 0,007). Haavaiseen koliittiin liittyvien kirurgisten toimenpiteiden määrä oli myös vähäisempi infliksimabia 5 ja 10 mg/kg saaneiden ryhmissä kuin plaseboryhmässä (kirurgisten toimenpiteiden lukumäärän keskiarvo sataa potilasvuotta kohti: 22 ja 19 vs. 34; vastaavasti p = 0,145 ja p = 0,022).

Tiedot niistä potilaista, joille tehtiin kolektomia jossain vaiheessa 54 viikon aikana ensimmäisen tutkimusinfuusion jälkeen, kerättiin ja yhdistettiin tutkimuksista 6 ja 7 ja niiden jatkotutkimuksista. Infliksimabia 5 mg/kg saaneiden ryhmässä (28/242 tai 11,6 % [N.S.]) kuten myös



infliksiimabia 10 mg/kg saaneiden ryhmässä (18/242 tai 7,4 % [ $p = 0,011$ ]) potilaille tehtiin kolektomia harvemmin kuin plaseboryhmässä (36/244; 14,8 %).

Kolektomian esiintymistiheyden alenemista tutkittiin myös toisessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa sairaalassa olevilla potilailla ( $n = 45$ ), joilla oli kohtalainen tai vaikea aktiivinen haavainen koliitti ja joilla hoito laskimoon annettavilla kortikosteroideilla ei tehonnut ja joilla sen vuoksi oli suurempi kolektomian riski. Merkitsevästi vähemmän kolektomioita tehtiin 3 kuukauden aikana tutkimusinfuusion antamisesta niillä potilailla, jotka saivat infliksiimabia yhden 5 mg/kg annoksen verrattuna potilaisiin, jotka saivat plaseboa (29,2 % vs. 66,7 %,  $p = 0,017$ ).

Tutkimuksissa 6 ja 7 infliksiimabi kohotti elämänlaatua, mikä vahvistettiin tilastollisesti merkitsevästi paranemisenä sekä tautispesifisessä elämänlaatukyselyssä (IBDQ-kysely) että geneerisessä 36-kohtaisessa lyhytmuotoisessa tutkimuksessa SF-36.

### Selkärankareuma aikuisilla

Infliksiimabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa 8 ja 9 aktiivista selkärankareumaa sairastavilla potilailla (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI] pistearvo  $\geq 4$  ja spinaalikipu  $\geq 4$  asteikolla 1–10).

Ensimmäisessä tutkimuksessa (tutkimus 8), jossa oli 3 kuukauden pituinen kaksoissokkoutettu vaihe, 70 potilasta sai joko infliksiimabia 5 mg/kg tai plaseboa viikoilla 0, 2 ja 6 (35 potilasta molemmissa ryhmissä). Viikolla 12 plaseboryhmän potilaat vaihdettiin saamaan infliksiimabia 5 mg/kg joka 6. viikko viikolle 54 asti. Ensimmäisen tutkimusvuoden jälkeen 53 potilasta jatkoi avoimessa jatkotutkimuksessa viikolle 102 asti.

Toisessa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus 9) 279 potilasta satunnaistettiin saamaan joko plaseboa (ryhmä 1,  $n = 78$ ) tai infliksiimabia 5 mg/kg (ryhmä 2,  $n = 201$ ) viikoilla 0, 2 ja 6 ja sitten joka 6. viikko viikolle 24 asti. Sen jälkeen kaikki potilaat jatkoivat infliksiimabilla joka 6. viikko viikolle 96 asti. Ryhmä 1 sai infliksiimabia 5 mg/kg. Ryhmässä 2 aloitettaessa viikon 36 infuusiota ne potilaat, joilla oli BASDAI  $\geq 3$  kahdella peräkkäisellä käynnillä, saivat sen jälkeen infliksiimabia 7,5 mg/kg joka 6. viikko viikolle 96 asti.

Toisessa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus 9) merkkien ja oireiden paranemista havaittiin niinkin aikaisin kun viikolla 2. Viikolla 24 ASAS 20 -vasteen saaneiden lukumäärä oli 15/78 (19 %) plaseboryhmässä ja 123/201 (61 %) infliksiimabia 5 mg/kg saaneiden ryhmässä ( $p < 0,001$ ). 95 potilasta ryhmästä 2 jatkoi annoksella 5 mg/kg joka 6. viikko. Viikolla 102 80 potilasta sai yhä infliksiimabia, ja näistä 71:llä (89 %) havaittiin ASAS 20 -vaste.

Myös ensimmäisessä tutkimuksessa (tutkimus 8) merkkien ja oireiden paranemista havaittiin niinkin aikaisin kun viikolla 2. Viikolla 12 BASDAI 50 -vasteen saaneiden lukumäärä oli 3/35 (9 %) plaseboryhmässä ja 20/35 (57 %) 5 mg/kg saaneiden ryhmässä ( $p < 0,01$ ). 53 potilasta jatkoi annoksella 5 mg/kg joka 6. viikko. Viikolla 102 49 potilasta sai yhä infliksiimabia, ja näistä 30:llä (61 %) havaittiin BASDAI 50 -vaste.

Molemmissa tutkimuksissa fyysinen toimintakyky sekä elämänlaatu mitattuna BASFI-toimintakykyindeksillä ja SF-36-mittarin fyysistä toimintakykyä mittaavilla arvoilla paranivat myös merkitsevästi.

### Nivelpsoriaasi aikuisilla

Tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa monikeskustutkimuksessa aktiivista nivelpsoriaasia sairastavilla potilailla (tutkimukset 10 ja 11).

Ensimmäisessä kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus 10) infliksiimabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 104 potilaalla, joilla oli aktiivinen polyartikulaarinen nivelpsoriaasi. 16 viikon pituisen kaksoissokkoutetun vaiheen aikana potilaat saivat joko infliksiimabia 5 mg/kg tai plaseboa

viikoilla 0, 2, 6 ja 14 (52 potilasta molemmissa ryhmissä). Viikosta 16 alkaen plaseboa saaneet potilaat siirtyivät saamaan infliksimabia ja siten kaikki potilaat saivat 5 mg/kg infliksimabia joka 8. viikko viikolle 46 asti. Ensimmäisen tutkimusvuoden jälkeen 78 potilasta jatkoi tutkimuksen avoimessa vaiheessa viikolle 98 asti.

Toisessa kliinisessä tutkimuksessa (tutkimus 11) infliksimabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin 200 potilaalla, joilla oli aktiivinen nivelpsoriaasi ( $\geq 5$  turvonnutta niveltä ja  $\geq 5$  arkaa niveltä). 46 % potilaista jatkoi stabiililla metotreksaattiannoksella ( $\leq 25$  mg/viikko). 24 viikon pituisen kaksoissokkoutetun vaiheen aikana potilaat saivat joko 5 mg/kg infliksimabia tai plaseboa viikoilla 0, 2, 6, 14 ja 22 (100 potilasta molemmissa ryhmissä). Viikolla 16 47 plaseboa saanutta potilasta, joilla oli alle 10 %:n paranema lähtötilanteesta sekä turvonneiden että arkojen nivelten lukumäärissä, vaihdettiin saamaan infliksimabia induktiohoitona (varhainen vaihto). Viikolla 24 kaikki plaseboa saaneet potilaat vaihdettiin saamaan infliksimabia induktiohoitona. Lääkkeen antaminen jatkui kaikilla potilailla viikolle 46 asti.

Tutkimusten 10 ja 11 tärkeimmät tehoa kuvaavat tulokset potilailla, joilla oli aktiivinen nivelpsoriaasi, on esitetty alla taulukossa 9.

**Taulukko 9**  
**Vaikutus ACR- ja PASI-arvoihin potilailla, joilla oli aktiivinen nivelpsoriaasi, tutkimukset 10 ja 11**

	Tutkimus 10			Tutkimus 11*		
	Plasebo (Viikko 16)	Infliksimabi (Viikko 16)	Infliksimabi (Viikko 98)	Plasebo (Viikko 24)	Infliksimabi (Viikko 24)	Infliksimabi (Viikko 54)
Satunnaistettuja potilaita	52	52	N/A <sup>a</sup>	100	100	100
ACR vaste (% potilaista)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR 20 vaste*	5 (10 %)	34 (65 %)	48 (62 %)	16 (16 %)	54 (54 %)	53 (53 %)
ACR 50 vaste*	0 (0 %)	24 (46 %)	35 (45 %)	4 (4 %)	41 (41 %)	33 (33 %)
ACR 70 vaste*	0 (0 %)	15 (29 %)	27 (35 %)	2 (2 %)	27 (27 %)	20 (20 %)
PASI-vaste (% potilaista) <sup>b</sup>						
N				87	83	82
PASI 75 - vaste**				1 (1 %)	50 (60 %)	40 (48,8 %)

\* ITT-analyysi, jossa potilaat, joilta puuttui tutkimustietoa, olivat mukana luokiteltuna hoitoon reagoimattomiksi.

<sup>a</sup> Viikon 98 tiedot tutkimuksesta 10 sisältävät yhdistetyt tiedot plasebon vaihtovuorovaiheesta ja infliksimabipotilaista, jotka olivat mukana avoimessa jatkovaiheessa.

<sup>b</sup> Perustuu potilaisiin, joilla PASI  $\geq 2,5$  lähtötilanteessa tutkimuksessa 10, ja potilaisiin, joilla psoriaasin peittämän ihon pinta-ala  $\geq 3$  % lähtötilanteessa tutkimuksessa 11.

\*\* PASI 75 vaste tutkimuksessa 10 ei mukana johtuen alhaisesta potilaiden lukumäärästä N;  $p < 0,001$  infliksimabi vs. plasebo viikolla 24 tutkimuksessa 11.

Tutkimuksessa 10 ja 11 potilailla, joilla oli aktiivinen nivelpsoriaasi, kliininen vaste havaittiin jo viikolla 2 ja se säilyi tutkimuksessa 10 viikolle 98 asti ja tutkimuksessa 11 viikolle 54 asti. Teho on osoitettu sekä samanaikaisen metotreksaatin kanssa että ilman. Nivelpsoriaasille tyypillisissä perifeeristä aktiivisuutta mittaavissa parametreissa (kuten turvonneiden nivelten lukumäärä, kipeiden/arkojen nivelten lukumäärä, daktyliitti ja entesopatia) todettiin paranemista infliksimabia saaneilla potilailla.

Röntgenografiset muutokset arvioitiin tutkimuksessa 11. Röntgenkuvat käsistä ja jaloista kerättiin lähtötilanteessa, viikoilla 24 sekä 54. Infliksimabihoito vähensi perifeeristen niveltuhojen etenemisnopeutta verrattuna plaseboon viikolla 24 ensisijaisessa päätepisteessä, kun sitä mitattiin

muutoksena lähtötilanteesta van der Heijde -modifioidulla Sharpin asteikolla (keskiarvo  $\pm$  SD oli  $0,82 \pm 2,62$  plaseboryhmässä ja  $-0,70 \pm 2,53$  infliksimabiryhmässä;  $p < 0,001$ ). Infliksimabiryhmässä keskimääräinen muutos van der Heijde -modifioidulla Sharpin asteikolla pysyi alle nollan viikolla 54.

Infliksimabia saaneilla potilailla osoitettiin fyysisen toimintakyvyn merkittävä paraneminen toimintakykyindeksillä (HAQ) arvioituna. Merkittävää paranemista osoitettiin myös terveydentilaan liittyvässä elämänlaadussa, kun sitä mitattiin fyysisten ja henkisten osatekijöiden summana SF-36-mittarilla tutkimuksessa 11.

### Psoriaasi aikuisilla

Infliksimabin tehoa arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa monikeskustutkimuksessa (tutkimukset 12 ja 13). Molemmista tutkimuksissa potilailla oli plakkipsoriaasi (ihon pinta-alaa kuvaava BSA-indeksi oli  $\geq 10$  % ja psoriaasin laajuutta ja vaikeusastetta kuvaava PASI-indeksi  $\geq 12$ ). Molemmista tutkimuksissa ensisijainen päätetapahtuma oli se osa potilaista prosentteina, jotka saavuttivat vähintään 75 %:n paranemisen PASI-indeksillä mitattuna viikolla 10 verrattuna lähtötilanteeseen.

Tutkimuksessa 12 infliksimabin tehoa induktiohoitona arvioitiin 249 potilaalla, joilla oli plakkipsoriaasi ja jotka olivat aiemmin saaneet PUVA-hoitoa tai systeemistä hoitoa. Potilaat saivat infliksimabia joko 3 tai 5 mg/kg tai plaseboa infuusioina viikoilla 0, 2 ja 6. Potilaat, joiden PGA-arvo oli vähintään 3, saivat yhden lisäinfuusion viikolla 26.

Tutkimuksessa 12 potilailla, joilla oli plakkipsoriaasi, niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat PASI 75-vasteen viikolla 10, oli 71,7 % 3 mg/kg infliksimabia saaneiden ryhmässä, 87,9 % 5 mg/kg infliksimabia saaneiden ryhmässä ja 5,9 % plaseboryhmässä ( $p < 0,001$ ). Viikolla 26, 20 viikkoa viimeisen induktioannoksen jälkeen, 30 % potilaista 5 mg/kg saaneiden ryhmässä ja 13,8 % potilaista 3 mg/kg ryhmässä saivat PASI 75 -vasteen. Viikkojen 6 ja 26 välillä psoriaasioireet vähitellen palasivat taudin pahenemiseen kuluvan mediaaniajan ollessa yli 20 viikkoa. Rebound-vaikutusta ei havaittu.

Tutkimuksessa 13 infliksimabin tehoa induktio- ja ylläpito-hoidossa arvioitiin 378:lla plakkipsoriaasia sairastavalla potilaalla. Potilaat saivat 5 mg/kg infliksimabia tai plaseboa infuusioina viikoilla 0, 2 ja 6 ja sen jälkeen ylläpito-hoitona joka 8. viikko viikolle 22 plaseboryhmässä ja viikolle 46 infliksimabiryhmässä. Viikolla 24 plaseboryhmä vaihdettiin saamaan infliksimabia induktiohoitona (5 mg/kg) ja sen jälkeen ylläpito-hoitona (5 mg/kg). Kynsipsoriaasi arvioitiin käyttäen kynsipsoriaasi-indeksiä (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI). 71,4 % näistä potilaista oli saanut aiemmin PUVA-hoitoa, metotreksaattia, siklosporiinia tai asitretiinia, vaikkakaan he eivät välttämättä olleet resistenttejä näille hoidoille. Keskeiset tulokset on esitetty taulukossa 10. Infliksimabia saaneilla potilailla oli nähtävissä merkittävät PASI 50 -vasteet ensimmäisellä käynnillä (viikolla 2) ja PASI 75 -vasteet toisella käynnillä (viikolla 6). Aiemmin systeemistä hoitoa saaneiden potilaiden alaryhmässä teho oli sama kuin tutkimuksen yleisessä potilasjoukossa.

### **Taulukko 10**

#### **Kooste PASI-vasteista, PGA-arvoista ja niiden potilaiden määrästä prosentteina, joilla kaikki kynnet paranivat, viikoilla 10, 24 ja 50, tutkimus 13**

	Plasebo $\rightarrow$ Infliksimabi 5 mg/kg (viikolla 24)	Infliksimabi 5 mg/kg
<b>Viikko 10</b>		
N	77	301
$\geq 90$ % parantuminen	1 (1,3 %)	172 (57,1 %) <sup>a</sup>
$\geq 75$ % parantuminen	2 (2,6 %)	242 (80,4 %) <sup>a</sup>
$\geq 50$ % parantuminen	6 (7,8 %)	274 (91,0 %)
PGA täysin parantunut (0) tai minimaalinen (1)	3 (3,9 %)	242 (82,9 %) <sup>ab</sup>

PGA täysin parantunut (0), minimaalinen (1) tai lievä (2)	14 (18,2 %)	275 (94,2 %) <sup>ab</sup>
<b>Viikko 24</b>		
N	77	276
≥ 90 % parantumisen	1 (1,3 %)	161 (58,3 %) <sup>a</sup>
≥ 75 % parantumisen	3 (3,9 %)	227 (82,2 %) <sup>a</sup>
≥ 50 % parantumisen	5 (6,5 %)	248 (89,9 %)
PGA täysin parantunut (0) tai minimaalinen (1)	2 (2,6 %)	203 (73,6 %) <sup>a</sup>
PGA täysin parantunut (0), minimaalinen (1) tai lievä (2)	15 (19,5 %)	246 (89,1 %) <sup>a</sup>
<b>Viikko 50</b>		
N	68	281
≥ 90 % parantumisen	34 (50,0 %)	127 (45,2 %)
≥ 75 % parantumisen	52 (76,5 %)	170 (60,5 %)
≥ 50 % parantumisen	61 (89,7 %)	193 (68,7 %)
PGA täysin parantunut (0) tai minimaalinen (1)	46 (67,6 %)	149 (53,0 %)
PGA täysin parantunut (0), minimaalinen (1) tai lievä (2)	59 (86,8 %)	189 (67,3 %)
<b>Kaikki kynnet parantuneet<sup>c</sup></b>		
Viikko 10	1/65 (1,5 %)	16/235 (6,8 %)
Viikko 24	3/65 (4,6 %)	58/223 (26,0 %) <sup>a</sup>
Viikko 50	27/64 (42,2 %)	92/226 (40,7 %)

<sup>a</sup> p < 0,001; kaikille infliksimabiryhmille vs. verrokki.

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

<sup>c</sup> Analyysi perustui potilaisiin, joilla oli lähtötilanteessa kynsipsoriaasi (81,8 % potilaista). Keskimääräiset lähtötilanteen NAPSI-arvot olivat 4,6 infliksimabiryhmässä ja 4,3 plaseboryhmässä.

Kaikissa vertailuryhmissä osoitettiin merkitsevää paranemista lähtötilanteeseen verrattuna elämänlaatuindeksillä (DLQI) (p < 0,001) sekä SF-36-mittarin fyysistä ja henkistä toimintakykyä mittaavilla arvoilla (p < 0,001).

#### Pediatriset potilaat

##### *Crohnin tauti lapsilla (6–17-vuotiailla)*

Crohnin tautia sairastavien lapsipotilaiden tutkimuksessa (tutkimus 14) 112 potilasta (iältään 6–17-vuotiaita, mediaani ikä 13,0 vuotta), joilla oli kohtalainen tai vaikea, aktiivinen Crohnin tauti (lapsilla CDAI:n mediaaniarvo 40) ja joilla vaste perinteisiin hoitoihin oli ollut riittämätön, saivat 5 mg/kg infliksimabia viikoilla 0, 2 ja 6. Kaikilla potilailla 6-merkaptopuriinin, atsatiopriinin tai metotreksaatin annosten piti pysyä muuttumattomina (35 % sai lähtötilanteessa myös kortikosteroideja). Ne potilaat, joilla tutkijalääkäri arvioi olevan kliinisen vasteen viikolla 10, satunnaistettiin, ja he saivat 5 mg/kg infliksimabia joka 8. viikko tai joka 12. viikko ylläpitohoitona. Jos vaste katosi ylläpitohoidon aikana, vaihtaminen suurempaan annokseen (10 mg/kg) ja/tai lyhyempään annosväliin (joka 8. viikko) sallittiin. Kolmellekymmenellekahdelle (32) arvioitavalle lapsipotilaalle tehtiin sallittu vaihto suurempaan annokseen tai lyhyempään annosväliin (9 potilasta joka 8. viikko ja 23 potilasta joka 12. viikko infuusion saaneiden ylläpitohoitoryhmässä). Kahdellakymmenelläneljällä näistä potilaista (75,0 %) kliininen vaste palautui vaihdon jälkeen. 88,4 %:lla (99/112) potilaista oli kliininen vaste viikolla 10. 58,9 % (66/112) potilaista saavutti kliinisen remission viikolla 10.

Viikolla 30 kliinisessä remissiossa olevien potilaiden osuus oli suurempi joka 8. viikon (59,6 %, 31/52) kuin joka 12. viikon ylläpitohoitoryhmässä (35,3 %, 18/51; p = 0,013). Viikolla 54 luvut olivat 55,8 % (29/52) 8 viikon ja 23,5 % (12/51) 12 viikon ryhmässä ylläpitohoidossa (p < 0,001). Tiedot fisteleistä johdettiin PCDAI-luvuista. Niistä 22 potilaasta, joilla oli fisteleit lähtötilanteessa, 63,6 % (14/22) saavutti täydellisen fistelivasteen viikolla 10, 59,1 % (13/22) viikolla 30 ja 68,2 % (15/22) viikolla 54 yhdistetyissä joka 8. viikko ja joka 12. viikko infuusion saaneiden ylläpitoaryhmissä.

Lisäksi havaittiin lähtötilanteeseen verrattuna tilastollisesti ja kliinisesti merkitsevä paraneminen elämänlaadussa sekä pituudessa, kuten myös merkitsevä väheneminen kortikosteroidien käytössä.

#### Haavainen koliitti lapsilla (6–17-vuotiaat)

Infliksimabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kliinisessä, satunnaistetussa, avoimessa, vertailuryhmän sisältävässä monikeskustutkimuksessa (tutkimus 15). Tutkimukseen osallistui 60 6–17-vuotiaasta lapsipotilasta (keski-ikä 14,5 vuotta), joilla oli keskivaikea tai vaikea aktiivinen haavainen koliitti (Mayo-asteikolla 6–12; endoskooppinen pisteytys  $\geq 2$ ), joka ei reagoi riittävästi perinteisiin hoitoihin. Lähtötilanteessa 53 % potilaista sai immunomodulaattorihoitoa (6-merkaptopuriini, atsatriopriini ja/tai metotreksaatti) ja 62 % potilaista kortikosteroideja. Immunomodulaattorihoidon keskeyttäminen ja kortikosteroidien vähentäminen sallittiin viikon 0 jälkeen.

Kaikki potilaat saivat alkuhoitona infliksimabia 5 mg/kg viikoilla 0, 2 ja 6. Potilaiden, jotka eivät saaneet vastetta infliksimabille 8 viikon aikana ( $n = 15$ ), hoitoa ei jatkettu ja he jäivät turvallisuutta selvittävään seurantaan. Viikolla 8 45 potilasta satunnaistettiin saamaan joko infliksimabia 5 mg/kg joka 8. viikko tai joka 12. viikko ylläpitohoitona.

Kliinisen vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus viikolla 8 oli 73,3 % (44/60). Lähtötilanteessa immunomodulaattoreita käyttäneiden ja ei-käyttäneiden kliininen vaste viikolla 8 oli samanlainen. Kliinisen remission saavutti viikolla 8 33,3 % (17/51) mitattuna pediatriksen haavaisen koliitin aktiivisuusindeksillä (PUCAI).

Viikolla 54 kliinisessä remissiossa olevien potilaiden osuus mitattuna PUCAI-indeksillä oli 38 % (8/21) joka 8. viikon ja 18 % (4/22) joka 12. viikon ylläpitohoitoryhmässä. Potilaiden osuus, jotka olivat remissiossa ja saivat kortikosteroideja lähtötilanteessa, mutta eivät viikolla 54, oli 38,5 % (5/13) joka 8. viikon ja 0 % (0/13) joka 12. viikon ylläpitohoitoryhmässä.

Tässä tutkimuksessa oli enemmän potilaita 12–17-vuotiaiden ikäryhmässä (45/60) kuin 6–11-vuotiaiden ikäryhmässä (15/60). Potilasmäärä kummassakin alaryhmässä on liian pieni, jotta voitaisiin tehdä lopullisia johtopäätöksiä iän vaikutuksesta. Nuorempien ikäryhmässä suuremmalla määrällä potilaista annosta jouduttiin nostamaan, tai he keskeyttivät hoidon riittämättömän tehon vuoksi.

#### Muut pediatriiset käyttöaiheet

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset infliksimabia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa nivelreumassa, lastenreumassa, nivelpsoriaasissa, selkärankareumassa, psoriaasissa ja Crohnin taudissa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Kun infliksimabia annettiin viidellä annostasolla (1, 3, 5, 10 tai 20 mg/kg) laskimonsisäisinä kertainfuusioina, tuloksena oli lineaarinen, annoksen kokoon suhteutuva seerumin maksimikonsentraation ( $C_{max}$ ) ja AUC:n kasvu. Infuusiossa käytetyn lääkeannoksen suuruus ei vaikuttanut vakaan tilan jakautumistilavuuteen (3,0–4,1 litran mediaani  $V_d$ ), mikä osoittaa, että infliksimabi jakautuu pääasiallisesti verisuonistosta. Farmakokinetiikan riippuvuutta ajasta ei todettu. Infliksimabin eliminaatioreittejä ei ole selvitetty. Virtsassa ei ole havaittu muuttumatonta infliksimabia. Nivelreumapotilailla ei havaittu merkittäviä iästä tai painosta riippuvia eroja puhdistumassa tai jakaantumistilavuudessa. Infliksimabin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu iäkkäillä potilailla. Tutkimuksia maksa- tai munuaistautia sairastavilla potilailla ei ole tehty.

Kerta-annoksia 3, 5 tai 10 mg/kg käytettäessä mediaaniarvot  $C_{max}$ :lle olivat 77, 118 ja 277 mikrogrammaa/ml. Lopullisen puoliintumisajan mediaani näillä annoksilla vaihteli välillä 8–9,5 vuorokautta. Useimmilla potilailla suositellulla kerta-annoksella 5 mg/kg

Crohnin taudissa ja ylläpitoannoksella 3 mg/kg joka 8. viikko nivelreumassa infliksimabi voitiin määrittää seerumista vähintään 8 viikon ajan.

Infliksimabin toistuva anto (5 mg/kg viikoilla 0, 2 ja 6 fistuloivassa Crohnin taudissa, 3 tai 10 mg/kg joka 4. tai 8. viikko nivelreumassa) johti vähäiseen infliksimabin kertymiseen seerumiin toisen annoksen jälkeen. Enempää kliinisesti merkityksellistä kertymistä ei havaittu. Useimmilla fistuloivaa Crohnin tautia sairastavilla potilailla infliksimabi oli määritettävissä seerumista 12 viikon ajan (vaihteluväli 4–28 viikkoa) annoksen ottamisen jälkeen.

### **Pediatriset potilaat**

Populaatiofarmakokineettinen analyysi, joka perustuu haavaista koliittia (N = 60), Crohnin tautia (N = 112), lastenreumaa (juveniili reumatoidiartriitti; N = 117) ja Kawasakin tautia (N = 16) sairastavilla, 2 kuukautta – 17 vuotta vanhoilla potilailla saatuihin tietoihin, osoitti infliksimabipitoisuuden riippuvan painosta ei-lineaarisesti. Kun infliksimabia annettiin 5 mg/kg joka 8. viikko, vakaan tilan infliksimabialtistuksen (vakaan tilan AUC-arvo, AUC<sub>ss</sub>) ennustavan arvon mediaani 6–17-vuotiailla pediatrisilla potilailla oli noin 20 % alhaisempi kuin vastaava arvo aikuisilla. AUC<sub>ss</sub>-arvon mediaanin pediatrisilla, 2 – < 6-vuotiailla potilailla ennustettiin olevan noin 40 % alhaisempi kuin aikuisilla. Tätä ennustetta tukevien potilaiden lukumäärä on kuitenkin vähäinen.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Infliksimabi ei reagoi ristiin TNF $\alpha$ :n kanssa muilla lajeilla kuin ihmisellä ja simpansseilla. Siksi perinteiset prekliiniset tiedot infliksimabin turvallisuudesta ovat vähäiset. Kun tehtiin kehitystoksisuustutkimus hiirillä käyttäen analogista vasta-ainetta, joka selektiivisesti estää hiirten TNF $\alpha$ :n funktionaalista aktiviteettia, ei löytynyt merkkejä emoon kohdistuvasta toksisuudesta, sikiötoksisuudesta tai teratogeenisuudesta. Lisääntymiskykyä ja yleisiä lisääntymistoimintoja selvittävässä tutkimuksessa tiineiden hiirien määrä väheni saman analogisen vasta-aineen antamisen jälkeen. Ei tiedetä, johtuiko tämä koiraisiin vai naaraisiin vaiko molempiin kohdistuneista vaikutuksista. Hiirillä tehdyssä kuuden kuukauden pituisessa toistuvan annon toksisuutta selvittävässä tutkimuksessa käytettiin toistamiseen samaa hiiren TNF $\alpha$ :n analogista vasta-ainetta. Tutkimuksessa havaittiin kiteytymiä joidenkin hoidettujen uroshiirien silmän linssin kapselissa. Potilaille ei ole tehty erityisiä oftalmologisia tutkimuksia, joiden avulla voitaisiin tutkia tämän havainnon merkitystä ihmisille.

Infliksimabin mahdollisia karsinogeenisia ominaisuuksia ei ole arvioitu pitkäaikaistutkimuksissa. Tutkimuksissa hiirillä, joilla oli normaalia vähemmän TNF $\alpha$ :aa, ei havaittu kasvainten lisääntymistä, kun niille annettiin kasvaimia tunnetusti aiheuttavia ja/tai niiden kasvua edistäviä aineita.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Dinatriumsukkinaattiheksahydraatti  
Sukkiinihappo  
Sakkarooosi  
Polysorbaatti 80

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

## 6.3 Kestoaika

### Ennen käyttökuntoon saattamista

4 vuotta 2 °C – 8 °C:ssa.

Zessly voidaan säilyttää enintään 30 °C:ssa yhden enintään 6 kuukauden pituisen jakson ajan, mutta niin, että alkuperäinen viimeinen käyttöpäivämäärä ei ylity. Uusi viimeinen käyttöpäivämäärä on merkittävä koteloon. Jääkaappisäilytyksestä poiston jälkeen Zessly-valmistetta ei saa laittaa takaisin jääkaappisäilytykseen.

### Käyttökuntoon saattamisen jälkeen

Käyttövalmiin liuoksen on osoitettu käytön aikana olevan kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiili 24 tuntia 2 °C – 30 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää mahdollisimman pian tai 3 tunnin kuluessa sekoittamisesta ja laimentamisesta. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saisi ylittää 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa.

## 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ennen käyttökuntoon saattamista säilytys enintään 30 °C:ssa, ks. kohta 6.3.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Injektiopullo tyyppiin 1 lasia, suljettu kumitulpalla ja alumiinisella puristusliittimellä ja suojattu muovikorkilla.

Zessly on saatavana 1, 2, 3, 4 tai 5 injektiopullon pakkauksina.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

1. Laske tarvittava annos ja tarvittavien Zessly-injektiopullojen määrä. Yksi Zessly-injektiopullo sisältää 100 mg infliksimabia. Laske vaadittavan käyttövalmiin Zessly-liuoksen kokonaismäärä.
2. Jokaisen Zessly-injektiopullon sisältö tehdään käyttövalmiiksi aseptisissa olosuhteissa liuottamalla 10 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä käyttäen ruiskua, jossa on 21 G:n (0,8 mm) tai pienempi neula. Repäise injektiopullon alumiininen suojus pois ja pyyhi korkki 70 %:lla alkoholilla kostutetulla pyyhkeellä. Työnnä ruiskun neula injektiopulloon kumitulpan keskiosan läpi ja ohjaa injektionesteisiin käytettävä vesi injektiopullon sisäpintaan. Heiluta liuosta kevyesti pyörittämällä injektiopulloa, jotta kylmäkuivattu kuiva-aine liukenee. Vältä pitkittynyttä tai voimakasta sekoittamista. ÄLÄ RAVISTA. Käyttöön valmistamisen yhteydessä liuokseen muodostuu usein vaahtoa. Anna käyttöön valmistetun liuoksen seistä 5 minuuttia. Tarkista, että liuos on väritöntä tai vaaleanruskeaa ja opaalinhoitoista. Koska infliksimabi on proteiini, liuokseen saattaa muodostua joitakin pieniä läpinäkyviä hiukkasia. Mikäli samentumia, värin muuttumista tai muita vieraita hiukkasia havaitaan, liuosta ei saa käyttää.
3. Laimenna koko määrä käyttöön valmistettua Zessly-liuosta 250 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä. Älä laimenna käyttöön valmistettua Zessly-liuosta millään muulla laimennusnesteellä. Laimennoksen voi tehdä siten, että otat käyttöön valmistetun Zessly-

liuoksen verran 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta pois 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä sisältävästä 250 ml:n lasipullosta tai infuusiopussista. Lisää käyttöön valmistetun Zessly-liuoksen koko määrä hitaasti 250 ml:n infuusiopulloon tai -pussiin. Sekoita kevyesti.

4. Anna infuusioliuos vähintään sen kestoisena kuin suositellaan (ks. kohta 4.2). Käytä ainoastaan infuusiolaitteistoa, jossa on letkuun liitetty steriili, pyrogeeniton, vähän proteiineja sitova suodatin (huokoskoko 1,2 mikrometriä tai pienempi). Koska valmisteessa ei ole säilytysainetta, on suositeltavaa, että infuusioliuoksen antaminen aloitetaan mahdollisimman pian ja enintään 3 tunnin kuluttua käyttövalmiiksi sekoittamisesta ja laimentamisesta. Kun käyttövalmiiksi sekoittaminen ja laimentaminen tehdään aseptisissä olosuhteissa, Zessly-infuusioliuos voidaan käyttää 24 tunnin kuluessa, jos se on säilytetty 2 °C – 8 °C:ssa. Älä säilytä jäljelle jäävää infuusioliuosta uudelleenkäyttöä varten.
5. Fysikaalisia, biokemiallisia yhteensopivuustutkimuksia, joissa arvioidaan Zessly-valmisteen antamista samanaikaisesti muiden aineiden kanssa, ei ole tehty. Älä infusoi Zessly-valmistetta saman suonensisäisen linjan kautta muiden aineiden kanssa.
6. Tarkasta Zessly silmämääräisesti vieraiden hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi ennen lääkkeen antamista. Mikäli selviä samentumia, värin muuttumista tai vieraita hiukkasia havaitaan, älä käytä liuosta.
7. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Itävalta

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. toukokuuta 2018  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28. marraskuuta 2022

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.



## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

**A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6336 Langkampfen  
ITÄVALTA

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

**D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa

johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Koulutusohjelma koostuu potilaalla olevasta potilaskortista. Kortti on tarkoitettu sekä muistuttamaan tiettyjen testien päivämäärien ja tuloksien kirjaamisesta että helpottamaan potilasta jakamaan erityistä tietoa häntä hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille koskien valmisteella meneillään olevaa hoitoa.

**Potilaskortissa** on oltava seuraavat pääviestit:

- Muistutus potilaille potilaskortin näyttämisestä kaikille heitä hoitaville terveydenhuollon ammattilaisille, mukaan lukien hätätilanteet ja tieto terveydenhuollon ammattilaisille siitä, että potilas käyttää Zessly-valmistetta.
- Maininta valmisteen kaupanimen ja eränumeron kirjaamisesta.
- Kohta tuberkuloosin seulontakokeiden tyypin, päiväyksen ja tuloksen kirjaamiseen.
- Tieto, että Zessly-hoito voi suurentaa vakavien infektioiden/sepsiksen, opportunisti-infektioiden, tuberkuloosin, hepatiitti B -viruksen reaktivaation ja rokotuksen jälkeistä levinneen BCG-infektion riskiä (sikiökaudella tai imetyksen aikana infliksimabile altistuneilla imeväisillä) ja milloin hakeutua terveydenhuollon ammattilaisen hoitoon.
- Lääkkeen määrääjän yhteystiedot.

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOKOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Zessly 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
infliksimabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 100 mg infliksimabia.  
Veteen liuottamisen jälkeen yksi millilitra liuosta sisältää 10 mg infliksimabia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: dinatriumsukkinaattiheksahydraatti, sukkiinihappo, sakkaroosi, polysorbaatti 80.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

- 1 injektiopullo 100 mg
- 2 injektiopulloa 100 mg
- 3 injektiopulloa 100 mg
- 4 injektiopulloa 100 mg
- 5 injektiopulloa 100 mg

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Laskimoon.  
Laimenna ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP  
EXP, jos ei kylmässä \_\_\_\_

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Voidaan säilyttää huoneenlämmössä (alle 30 °C:ssa) yhden enintään 6 kuukauden pituisen jakson ajan, mutta niin, että alkuperäinen viimeinen käyttöpäivämäärä ei ylitä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Itävalta

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON NIMILIPPU**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Zessly 100 mg kuiva-aine välikonsentraattia varten  
infliksimabi  
Ainoastaan laskimoon

**2. ANTOTAPA**

Laskimoon sekoittamisen ja laimentamisen jälkeen.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

100 mg

**6. MUUTA**



## Zessly

infliksiimabi

### POTILASKORTTI

Potilaan nimi:

Lääkärin nimi:

Lääkärin puh.nro:

Tämä potilaskortti sisältää tärkeää turvallisuuteen liittyvää tietoa, josta sinun on hyvä olla tietoinen ennen Zessly-hoidon aloitusta ja sen aikana.

Näytä tämä kortti kaikille hoitoosi osallistuville lääkäreille.

Lue Zessly-valmisteen pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

Zessly-hoito aloitettu:

Annetut infuusiot:

On tärkeää, että sinä ja lääkäri merkitsette muistiin lääkkeesi kaupanimen ja eränumeron.

Pyydä lääkäriä merkitsemään tähän tiedot viimeisimmästä tuberkuloosiseulonasta:

Menetelmä: Menetelmä:

Päiväys: Päiväys:

Tulos: Tulos:

Varmista, että sinulla on mukana luettelo kaikista muista käyttämästäsi lääkkeistä, kun menet vastaanotolle.

Allergiat:

Luettelo muista käytössä olevista lääkkeistä:

## INFEKTIOT

### Ennen Zessly-hoitoa

- Kerro lääkärille, jos sinulla on jokin infektio, vaikka se olisi hyvin vähäinenkin.
- On erittäin tärkeää, että kerrot lääkärille, jos sinulla on joskus ollut tuberkuloosi tai jos olet joskus ollut läheisessä kontaktissa henkilön kanssa, jolla on ollut tuberkuloosi. Sinulle tehdään tuberkuloosin seulontakokeet. Pyydä, että lääkäri merkitsee tiedot seulontakokeista tähän korttiin.
- Kerro lääkärille, jos sinulla on B-hepatiitti tai jos tiedät tai epäilet olevasi B-hepatiittiviruksen kantaja.

### Zessly-hoidon aikana

- Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu infektio-oireita, kuten kuumetta, väsymystä, (itsepintaista) yskää, hengenahdistusta, painon alenemista, yöhikoilua, ripulia, haavaumia, hampasongelmia, kirvelyä virtsatessa tai flunssan kaltaisia oireita.

## RASKAUS, IMETYS JA ROKOTUKSET

- Jos olet saanut Zessly-valmistetta raskauden aikana tai jos imetät, on tärkeää, että kerrot siitä lastasi hoitavalle lääkärille, ennen kuin lapsesi saa mitään rokotuksia. Lapsellesi ei saa antaa ”elävää rokotetta”, kuten BCG-rokotetta (käytetään tuberkuloosin ehkäisyyn) 12 kuukauteen syntymän jälkeen tai imetyksen aikana ellei lastasi hoitava lääkäri toisin suosittele.

Pidä tämä kortti mukanasasi 4 kuukauden ajan viimeisimmän Zessly-annoksen jälkeen, tai jos olet raskaana, 12 kuukauden ajan synnytyksen jälkeen. Haittavaikutuksia voi ilmentua pitkänkin ajan kuluttua viimeisestä annoksesta.

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Zessly 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos infliksimabi (infliximab)

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkäri antaa sinulle myös potilaskortin, joka sisältää tärkeää turvallisuuteen liittyvää tietoa, mikä sinun tulee tietää ennen Zessly-hoidon aloitusta ja hoidon aikana.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

1. Mitä Zessly on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Zessly-valmistetta
3. Miten Zessly-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Zessly-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Zessly on ja mihin sitä käytetään**

Zessly-valmisteen vaikuttava aine on infliksimabi. Infliksimabi on monoklonaalinen vasta-aine – valkuaisaineen (proteiini) tyyppi, joka kiinnittyy elimistössä tiettyyn kohteeseen, joka on nimeltään TNF (tuumorinekroositekijä) alfa.

Zessly kuuluu lääkeryhmään, jota kutsutaan nimellä TNF-salpaajat. Sitä käytetään aikuisille seuraaviin tulehduksellisiin sairauksiin:

- Nivelreuma
- Nivelpsoriaasi
- Selkärankareuma (Bechterewin tauti)
- Psoriaasi.

Zessly-valmistetta käytetään myös aikuisille ja yli 6-vuotiaille lapsille seuraaviin sairauksiin:

- Crohnin tauti
- Haavainen paksusuolitulehdus.

Zessly toimii kiinnittymällä selektiivisesti tuumorinekroositekijä alfaan (TNF<sub>α</sub>) ja estämällä sen toiminnan. TNF<sub>α</sub> on mukana elimistön tulehdusprosesseissa, joten sen estäminen voi vähentää elimistössä tapahtuvia tulehduksia.

#### **Nivelreuma**

Nivelreuma on nivelten tulehduksellinen sairaus. Jos sinulla on aktiivinen nivelreuma, sinua hoidetaan ensin muilla lääkkeillä. Jos nämä lääkkeet eivät toimi riittävän hyvin, sinulle annetaan Zessly-valmistetta, jota otat yhdessä toisen lääkeaineen, metotreksaatin kanssa:

- vähentämään sairauden merkkejä ja oireita
- hidastamaan nivelvaurioiden syntyä
- parantamaan fyysisistä suorituskykyä.

### **Nivelpsoriaasi**

Nivelpsoriaasi on nivelten tulehduksellinen sairaus, johon yleensä liittyy psoriaasi. Jos sinulla on aktiivinen nivelpsoriaasi, sinua hoidetaan ensin muilla lääkkeillä. Jos nämä lääkkeet eivät toimi riittävän hyvin, sinulle annetaan Zessly-valmistetta:

- vähentämään sairauden merkkejä ja oireita
- hidastamaan nivelvaurioiden syntyä
- parantamaan fyysistä suorituskykyä.

### **Selkärankareuma (Bechterewin tauti)**

Selkärankareuma on selkärangan tulehduksellinen sairaus. Jos sinulla on selkärankareuma, sinua hoidetaan ensin muilla lääkkeillä. Jos nämä lääkkeet eivät toimi riittävän hyvin, sinulle annetaan Zessly-valmistetta:

- vähentämään sairauden merkkejä ja oireita
- parantamaan fyysistä suorituskykyä.

### **Psoriaasi**

Psoriaasi on ihon tulehduksellinen sairaus. Jos sinulla on kohtalainen tai vaikea plakkipsoriaasi, saat ensin muita lääkkeitä tai hoitoja, kuten valohoitoa. Jos nämä lääkkeet eivät toimi riittävän hyvin, sinulle annetaan Zessly-valmistetta vähentämään sairauden merkkejä ja oireita.

### **Haavainen paksusuolitulehdus**

Haavainen paksusuolitulehdus on suoliston tulehduksellinen sairaus. Jos sinulla on haavainen paksusuolitulehdus, käytät ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät toimi riittävän hyvin, sinulle annetaan Zessly-valmistetta sairautesi hoitoon.

### **Crohnin tauti**

Crohnin tauti on suoliston tulehduksellinen sairaus. Jos sinulla on Crohnin tauti, käytät ensin muita lääkkeitä. Jos nämä lääkkeet eivät toimi riittävän hyvin, sinulle annetaan Zessly-valmistetta:

- aktiivisen Crohnin taudin hoitoon
- suolen ja ihonpinnan välisten epänormaalien avanteiden (fistelien) vähentämiseen, kun niitä ei ole saatu hallintaan muilla lääkkeillä tai leikkauksella.

## **2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Zessly-valmistetta**

### **Sinulle ei anneta Zessly-valmistetta, jos:**

- olet allerginen infliksimabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- olet allerginen (yliherkkä) hiiristä peräisin oleville valkuaisaineille
- sinulla on tuberkuloosi tai muu vakava infektio, kuten keuhkokuume tai verenmyrkytys (sepsis)
- sinulla on kohtalainen tai vaikea sydämen vajaatoiminta.

Älä käytä Zessly-valmistetta, jos jokin yllä olevista koskee sinua. Jos et ole varma, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin saat Zessly-valmistetta.

### **Varoitukset ja varotoimet**

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin saat Zessly-valmistetta tai Zessly-hoidon aikana, jos:

#### Olet saanut aiemmin hoitoa millä tahansa infliksimabia sisältävällä lääkkeellä

- Kerro lääkärille, jos olet saanut aiemmin hoitoa infliksimabia sisältävillä lääkkeillä ja olet nyt aloittamassa Zessly-hoidon uudelleen.
- Jos infliksimabihoidossasi on ollut yli 16 viikon tauko, allergisten reaktioiden riski on suurempi, kun hoitosi aloitetaan uudelleen.

### Infektiot

- Kerro lääkärille ennen kuin sinulle annetaan Zessly-valmistetta, jos sinulla on jokin infektio, vaikka se olisi hyvin vähäinen.
- Kerro lääkärille ennen kuin sinulle annetaan Zessly-valmistetta, jos olet joskus asunut tai matkustanut alueilla, joilla histoplasmoosi-, kokkidioidomykoosi- tai blastomykoosi-infektiot ovat yleisiä. Näitä infektioita aiheuttavat tiettytyypiset sienet, jotka voivat olla haitallisia keuhkoille tai elimistön muille osille.
- Saatat saada infektioita helpommin, kun sinua hoidetaan Zessly-valmisteella. Jos olet 65-vuotias tai vanhempi, riski on suurempi.
- Nämä infektiot saattavat olla vakavia, ja niitä ovat tuberkuloosi, virusten, sienten, bakteerien tai muiden luonnossa olevien organismien aiheuttamat infektiot sekä verenmyrkytys (sepsis), joka voi olla hengenvaarallinen.

Kerro lääkärille heti, jos saat infektion merkkejä Zessly-hoidon aikana. Merkkeihin kuuluvat kuume, yskä, flunssan kaltaiset oireet, huonovointisuus, punainen tai kuuma iho, haavat ja hammasongelmat. Lääkäri saattaa suositella Zessly-hoidon väliaikaista lopettamista.

### Tuberkuloosi

- On erittäin tärkeää, että kerrot lääkärille, jos sinulla on joskus ollut tuberkuloosi tai jos olet ollut läheisessä kontaktissa henkilön kanssa, jolla on ollut tai on tuberkuloosi.
- Lääkäri tekee sinulle kokeita, joiden avulla nähdään, onko sinulla tuberkuloosi. Tuberkuloosia on raportoitu infliksimabihoitoa saaneilla potilailla, myös potilailla, jotka ovat jo saaneet tuberkuloosilääkkeitä. Lääkäri kirjaa tuberkuloositestien tulokset potilaskorttiin.
- Jos lääkärin mielestä sinulla on tuberkuloosin riski, sinua voidaan hoitaa tuberkuloosilääkkeillä ennen kuin saat Zessly-valmistetta.

Kerro lääkärille heti, jos saat tuberkuloosin merkkejä Zessly-hoidon aikana. Merkkeihin kuuluvat itsepintainen yskä, painon aleneminen, väsymyksen tunne, kuume, yöhikoilu.

### B-hepatiittivirus

- Kerro lääkärille ennen kuin sinulle annetaan Zessly-valmistetta, jos olet hepatiitti B-viruksen kantaja tai sinulla on tai on joskus ollut B-hepatiitti.
- Kerro lääkärille, jos uskot olevasi vaarassa sairastua B-hepatiittiin.
- Lääkäri tekee sinulle B-hepatiittitestin.
- Hoito TNF-salpaajilla kuten Zessly-valmisteella saattaa johtaa B-hepatiittiviruksen palautumiseen aktiiviseksi potilailla, jotka kantavat tätä virusta. Tämä saattaa toisinaan olla hengenvaarallista.

### Sydänongelmat

- Kerro lääkärille, jos sinulla on sydänongelmia kuten lievä sydämen vajaatoiminta.
- Lääkäri saattaa haluta tarkkailla sydäntäsi.

Kerro lääkärille heti, jos saat Zessly-hoidon aikana uusia sydämen vajaatoiminnan merkkejä tai ne pahenevat. Merkkeihin kuuluvat hengästyneisyys tai jalkojen turvotus.

### Syöpä ja lymfooma

- Kerro lääkärille ennen kuin sinulle annetaan Zessly-valmistetta, jos sinulla on tai on joskus ollut lymfooma (eräänlainen verisyöpä) tai jokin muu syöpä.
- Potilailla, joilla on vaikea nivelreuma ja joilla tauti on ollut kauan, saattaa lymfooman kehittymisen riski olla suurempi.
- Zessly-valmistetta käytävillä lapsilla ja aikuisilla lymfooman tai muun syövän kehittymisen riski saattaa suurentua.
- Joillekin potilaista, joita on hoidettu TNF-salpaajilla, mukaan lukien infliksimabilla, on kehittynyt harvinainen syöpä, jota kutsutaan hepatospleeniseksi T-solulyymfoomaksi. Useimmat näistä potilaista olivat teini-ikäisiä poikia tai nuoria miehiä, ja useimmilla heistä oli joko Crohnin tauti tai haavainen paksusuolitulehdus. Tämän tyyppinen syöpä on tavallisimmin johtanut kuolemaan. Lähes kaikki potilaat olivat saaneet myös atsatiopriinia tai 6-merkaptopuriinia sisältäviä lääkkeitä TNF-salpaajan lisäksi.

- Joillekin infliksimabihoitoa saaneille potilaille on kehittynyt tietynlaisia ihosyöpiä. Jos havaitset mitä tahansa muutoksia ihossasi tai kasvaimia ihossa hoidon aikana tai sen jälkeen, kerro asiasta lääkärille.
- Joillekin naisille, jotka ovat saaneet infliksimabia nivelreuman hoitoon, on kehittynyt kohdunkaulan syöpä. Zessly-valmistetta saaville naisille, mukaan lukien yli 60-vuotiaille, lääkäri voi suositella säännöllisiä kohdunkaulan syövän seulontatutkimuksia.

#### Keuhkosairaus tai runsas tupakointi

- Kerro lääkärille ennen kuin saat Zessly-valmistetta, jos sinulla on keuhkosairaus nimeltä pitkäaikainen ahtauttava keuhkosairaus (keuhkohtaumatauti, COPD) tai jos tupakoit runsaasti.
- Potilailla, joilla on COPD tai jotka tupakoivat runsaasti, syövän kehittymisen riski saattaa lisääntyä Zessly-hoidon aikana.

#### Hermoston sairaus

- Kerro lääkärille ennen kuin saat Zessly-valmistetta, jos sinulla on tai on joskus ollut hermostoon vaikuttavia ongelmia. Näitä ovat MS-tauti (multippeli skleroosi), Guillain-Barrén oireyhtymä, jos sinulla on kouristuskohtauksia tai jos sinulla on todettu näköhermon tulehdus (optinen neuriitti).

Kerro lääkärille heti, jos saat hermoston sairauksien oireita Zessly-hoidon aikana. Tällaisia oireita ovat näkökyvyn muutos, käsien tai jalkojen heikkous ja puutumisen tai pistelyn tunne kehossa.

#### Epänormaalit ihon avanteet

- Kerro lääkärille ennen kuin saat Zessly-valmistetta, jos sinulla on epänormaaleja ihon avanteita (fisteleitä).

#### Rokotukset

- Kerro lääkärille, jos olet hiljattain saanut rokotuksen tai sinulle on suunniteltu annettavan rokotus.
- Sinun pitää saada suositellut rokotukset ennen Zessly-hoidon aloittamista. Voit saada joitakin rokotteita Zessly-hoidon aikana, mutta sinulle ei saa antaa eläviä rokotteita (rokotteet, jotka sisältävät eläviä, mutta heikennettyjä taudinaiheuttajia), koska ne voivat aiheuttaa infektoita.
- Jos sait Zessly-valmistetta raskauden aikana, myös lapsellasi saattaa olla suurentunut eläviin rokotteisiin liittyvä infektioriski ensimmäisen elinvuoden ajan. On tärkeää, että kerrot lastasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille Zessly-hoidostasi, jotta he voivat päättää, milloin lapsesi voi saada jonkin rokotuksen, mukaan lukien elävät rokotteet, kuten BCG-rokote (käytetään tuberkuloosin ehkäisyyn).
- Jos imetät, on tärkeää, että kerrot lapsesi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille Zessly-hoidostasi, ennen kuin lapsellesi annetaan jokin rokotus. Katso lisätietoja kohdasta Raskaus ja imetys.

#### Hoidolliset tartunnanaiheuttajat

- Kerro lääkärille, jos olet hiljattain saanut tai sinulle on suunniteltu annettavan hoitoa hoidollisella tartunnanaiheuttajalla (kuten BCG-rokote instillaationa syövän hoitoon).

#### Leikkaukset tai hammastoimenpiteet

- Kerro lääkärille, jos olet menossa johonkin leikkaukseen tai hammastoimenpiteeseen.
- Kerro kirurgille tai hammaslääkärille, että saat Zessly-hoitoa, ja näytä hänelle potilaskorttisi.

#### Maksaongelmat

- Joillekin infliksimabihoitoa saaville potilaille on kehittynyt vakavia maksaongelmia. Kerro lääkärillesi välittömästi, jos sinulle ilmaantuu Zessly-hoidon aikana maksaongelmien oireita. Merkkejä ovat ihon ja silmien keltaisuus, virtsan värjäytyminen tummanruskeaksi, oikean ylävatsan kipu tai turvotus, nivelkipu, ihottuma tai kuume.

### Alhaiset verisolujen määrät

- Joidenkin infliksimabia saavien potilaiden elimistö ei tuota riittävästi verisoluja, jotka auttavat taistelemaan infektioita vastaan tai lopettamaan verenvuodon.

Kerro lääkärillesi välittömästi, jos sinulle ilmaantuu Zessly-hoidon aikana oireita alhaisesta verisolujen määrästä. Merkkejä ovat itsepintainen kuume, herkästi syntyvät mustelmat tai verenvuoto, ihonalaisen verenvuodon aiheuttamat pienet punaiset tai violetit pisteet iholla tai ihon kalpeus.

### Immuunijärjestelmän häiriöt

- Joillekin infliksimabia saaville potilaille on kehittynyt lupus-nimisen immuunijärjestelmän häiriön oireita.

Kerro lääkärillesi välittömästi, jos sinulle ilmaantuu lupuksen oireita Zessly-hoidon aikana. Merkkejä ovat nivelkipu tai auringolle herkkä ihottuma poskilla tai käsivarsilla.

### **Lapset ja nuoret**

Yllä olevat tiedot koskevat myös lapsia ja nuoria. Tämän lisäksi:

- Joillain TNF-estäjiä, kuten infliksimabia, saaneilla lapsilla ja teini-ikäisillä potilailla on esiintynyt syöpätapauksia, mukaan lukien harvinaisia syöpätyyppejä. Ne ovat toisinaan johtaneet kuolemaan.
- Infliksimabia saaneille lapsille kehittyi infektioita useammin kuin aikuisille.
- Lasten pitää saada suositusten mukaiset rokotukset ennen Zessly-hoidon aloitusta. Lapsille voidaan antaa joitakin rokotteita Zessly-hoidon aikana, mutta heille ei saa antaa eläviä rokotteita Zessly-hoidon aikana.

Mikäli et ole varma, koskeeko jokin yllä olevista sinua, keskustele lääkärin kanssa ennen kuin saat Zessly-valmistetta.

### **Muut lääkevalmisteet ja Zessly**

Potilaat, joilla on jokin tulehduksellinen sairaus, käyttävät valmiiksi lääkevalmisteita sairautensa hoitoon. Nämä lääkevalmisteet saattavat aiheuttaa haittavaikutuksia. Lääkäri neuvoo, mitä muita lääkkeitä sinun tulee edelleen käyttää Zessly-hoidon aikana.

Kerro lääkäriin, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös muita lääkkeitä Crohnin taudin, haavaisen paksusuolitulehduksen, nivelreuman, selkärankareuman, nivelpsoriaasin tai psoriaasin hoitoon tai lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt kuten vitamiineja tai rohdosvalmisteita.

Erityisesti kerro lääkäriin, jos käytät jotain seuraavista lääkkeistä:

- Lääkkeitä, jotka vaikuttavat immuunijärjestelmään.
- Kineret (anakinra). Zessly- ja Kineret-valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti.
- Orencia (abatasepti). Zessly- ja Orencia-valmistetta ei pidä käyttää samanaikaisesti.

Sinulle ei saa antaa eläviä rokotteita Zessly-hoidon aikana. Jos sait Zessly-hoitoa raskauden aikana tai jos saat Zessly-hoitoa imetyksen aikana, kerro lastasi hoitavalle lääkäriin ja muille terveydenhuollon ammattilaisille Zessly-hoidostasi, ennen kuin lapsesi saa mitään rokotteita.

Mikäli et ole varma, koskeeko jokin yllä olevista sinua, keskustele lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan kanssa ennen Zessly-valmisteen käyttöä.

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Zessly-valmistetta tulee käyttää raskauden tai imetyksen aikana vain, jos se lääkärin mielestä on välttämätöntä.
- Sinun tulee välttää raskaaksi tuloa Zessly-hoidon aikana ja 6 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen. Keskustele lääkärin kanssa ehkäisyn käytöstä tuona aikana.
- Jos sait Zessly-valmistetta raskauden aikana, lapsellasi saattaa olla suurentunut infektioriski.

- On tärkeää, että kerrot lastasi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille Zessly-hoidostasi ennen kuin lapsellesi annetaan jokin rokotus. Jos sait Zessly-hoitoa raskauden aikana, BCG-rokotteen (käytetään tuberkuloosin ehkäisyyn) antaminen lapsellesi 12 kuukauden aikana syntymän jälkeen voi aiheuttaa infektion, jolla saattaa olla vakavia, jopa kuolemaan johtavia komplikaatioita. Eläviä rokotteita, kuten BCG-rokotetta, ei saa antaa lapsellesi 12 kuukauteen syntymän jälkeen ellei lastasi hoitava lääkäri toisin suosittele. Katso lisätietoja kohdasta Rokotukset.
- Jos imetät, on tärkeää, että kerrot lapsesi hoitavalle lääkärille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille Zessly-hoidostasi, ennen kuin lapsellesi annetaan jokin rokotus. Eläviä rokotteita ei tule antaa lapsellesi imetyksen aikana ellei lastasi hoitava lääkäri toisin suosittele.
- Infliksimabihoitoa raskauden aikana saaneiden naisten imeväisikäisillä lapsilla on raportoitu voimakkaasti alentuneita valkosolujen määriä. Jos lapsellasi on jatkuvaa kuumeilua tai infektioita, ota heti yhteyttä lastasi hoitavaan lääkäriin.

### Ajaminen ja koneiden käyttö

Zessly-valmisteen ei oleteta vaikuttavan ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita. Jos tunnet olevasi väsynyt, sinua huimaa tai olet huonovointinen saatuasi Zessly-valmistetta, älä aja tai käytä mitään työvälineitä tai koneita.

### Zessly sisältää natriumia

Zessly sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli se on käytännössä natriumiton. Ennen kuin Zessly annetaan, se kuitenkin sekoitetaan natriumia sisältävään liuokseen. Keskustele lääkärin kanssa, jos noudatat vähäsuolaista ruokavaliota.

## 3. Miten Zessly-valmistetta käytetään

### Nivelreuma

Tavanomainen annos on 3 mg painokiloa kohti.

### Nivelpsoriaasi, selkärankareuma (Bechterewin tauti), psoriaasi, haavainen paksusuolitulehdus ja Crohnin tauti

Tavanomainen annos on 5 mg painokiloa kohti.

### Miten Zessly-valmistetta annetaan

- Lääkäri tai hoitaja antaa sinulle Zessly-valmisteen.
- Lääkäri tai hoitaja valmistaa lääkkeen infuusiota varten.
- Lääke annetaan infuusiona (tiputus) 2 tunnin aikana laskimoon, yleensä käsivarteen. Kolmannen hoitokerran jälkeen lääkäri voi päättää, että saat Zessly-annoksen 1 tunnin aikana.
- Vointiasi tarkkaillaan Zessly-tiputuksen aikana ja vielä 1–2 tunnin ajan sen jälkeen.

### Kuinka paljon Zessly-valmistetta annetaan

- Lääkäri päättää saamasi annoksen suuruuden ja kuinka usein Zessly-valmistetta sinulle annetaan. Tämä riippuu sairaudestasi, painostasi ja siitä, miten Zessly-hoito sinuun vaikuttaa.
- Alla olevasta taulukosta näet, miten usein tätä lääkettä yleensä annetaan ensimmäisen annoksen jälkeen.

2. annos	2 viikkoa 1. annoksen jälkeen
3. annos	6 viikkoa 1. annoksen jälkeen
Myöhemmät annokset	6–8 viikon välein riippuen sairaudestasi

### Käyttö lapsille ja nuorille

Zessly-valmistetta annetaan lapsille vain Crohnin taudin tai haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon. Näiden lasten pitää olla 6 vuotta täyttäneitä.



### **Jos saat enemmän Zessly-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Lääkäri tai hoitaja antaa sinulle tämän lääkevalmisteen. Siksi on epätodennäköistä, että saisit sitä enemmän kuin pitäisi. Liian suuren Zessly-annoksen ei tiedetä aiheuttaneen haittavaikutuksia.

### **Jos unohdat tai jätät vaille Zessly-infuusiota**

Jos unohdat tai myöhästyit vastaanottokäynniltä, jolla oli tarkoitus saada Zessly-valmistetta, sovi uusi aika mahdollisimman pian.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Useimmat haittavaikutukset ovat lieviä tai kohtalaisia vaikeusasteeltaan. Joillain potilailla haittavaikutukset kuitenkin voivat olla vakavia ja vaatia hoitoa. Haittavaikutuksia voi ilmaantua myös Zessly-lääkityksen lopettamisen jälkeen.

### **Kerro välittömästi lääkärille, jos huomaat jotain seuraavista:**

- **Merkkejä allergisesta reaktiosta**, kuten kasvojen, huulten, suun tai kurkun turvotus, mikä saattaa vaikeuttaa nielemistä tai hengitystä, ihottuma, nokkosrokko, käsien, jalkojen tai nilkkojen turvotus. Jotkut näistä reaktioista voivat olla vakavia tai hengenvaarallisia. Allerginen reaktio voi ilmaantua 2 tunnin kuluessa tiputuksesta tai myöhemmin. Muita oireita, jotka voivat olla merkkejä allergisista reaktioista, joita saattaa esiintyä jopa 12 päivän kuluttua tiputuksesta, ovat lihaskipu, kuume, kipu nivelissä tai leukapielissä, kurkkukipu tai päänsärky.
- **Merkkejä sydänongelmasta**, kuten epämukava tunne rinnassa tai rintakipu, käsivarren kipu, mahakipu, hengenahdistus, ahdistuneisuus, heikotuksen tunne, huimaus, pyörtyminen, hikoilu, huonovointisuus (pahoinvointi), oksentaminen, sydämen tykytys tai hakkaaminen, nopea tai hidas sydämensyke ja jalkojen turvotus.
- **Merkkejä infektiosta (mukaan lukien tuberkuloosi)**, kuten kuume, väsymyksen tunne, yskä, joka voi jatkua pitkään, hengenahdistus, flunssan kaltaiset oireet, painon aleneminen, yöhikoilu, ripuli, haavat, märkäkertymä (paise) suolistossa tai peräaukon ympärillä, hammasongelmat tai kirvelevä tunne virtsatessa.
- **Mahdollisia merkkejä syövästä**, mukaan lukien mutta rajoittumatta: imusolmukkeiden turvotus, painon lasku, kuume, epätavalliset ihokyyhmyt, muutokset luomissa tai ihon värissä tai epätavallinen emätinverenvuoto.
- **Merkkejä keuhko-ongelmasta**, kuten yskä, hengitysvaikeudet tai ahdistava tunne rinnassa.
- **Merkkejä hermoston ongelmasta (mukaan lukien silmäongelmat)**, kuten aivohalvauksen merkit (äkillinen kasvojen, käsien tai jalkojen puutuminen tai voimattomuus, etenkin toisella puolella kehoa; äkillinen sekavuus, puhe- tai ymmärtämisvaikeudet; näköhäiriöt toisessa tai molemmissa silmissä, kävelemisvaikeudet, heitehuimaus, tasapainon tai koordinaatiokyvyn menettäminen tai voimakas päänsärky), kouristuskohtaukset, pistely/puutuminen jossain kehon osassa tai käsien tai jalkojen voimattomuus, muutokset näkökyvyssä, kuten kahtena näkeminen, tai muut silmäongelmat.
- **Merkkejä maksaongelmasta** (mukaan lukien B-hepatiitti-infektio, jos sinulla on aiemmin ollut B-hepatiitti), kuten ihon tai silmien keltaisuus, virtsan värjäytyminen tummanruskeaksi, oikean ylävatsan kipu tai turvotus, nivelkipu, ihottumat tai kuume.
- **Merkkejä immuunijärjestelmän sairaudesta**, kuten nivelkipu tai auringolle herkkä ihottuma poskilla tai käsissä (lupus) tai yskä, hengenahdistus, kuume tai ihottuma (sarkoidoosi).
- **Merkkejä alhaisista verisolujen määrästä**, kuten pitkittynyt kuume, herkästi tuleva verenvuoto tai mustelmat, ihonalaisesta verenvuodosta johtuvat pienet punaiset tai violetit pisteet iholla tai ihon kalpeus.
- **Merkkejä vakavista iho-ongelmista**, kuten vartalolla punoittavat kokardimaiset pillkut tai pyöreät laikut, joiden keskellä on usein rakkula, laaja-alainen ihon kuoriutuminen ja irtoaminen (kesiminen), haavaumat suussa, kurkussa, nenässä, sukupuolielimissä ja silmissä tai pienet

märkäiset paukammat, jotka voivat levitä ympäri kehoa. Näiden ihoreaktioiden yhteydessä voi ilmetä kuumetta.

Kerro lääkärille heti, jos huomaat jotain yllä mainituista.

Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu infliksimabia sisältävien lääkkeiden käytön yhteydessä:

**Hyvin yleiset** (voi esiintyä yli 1 henkilöllä kymmenestä)

- vatsakipu, huonovointisuus
- virusinfektiot, kuten herpes tai flunssa
- ylähengitystieinfektiot, kuten sinuiitti
- päänsärky
- infuusion aiheuttama haittavaikutus
- kipu.

**Yleiset** (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- muutokset maksan toiminnassa, maksaentsyymien kohoaminen (näkyvät verikokeissa)
- infektio keuhkoissa tai rinnassa, kuten keuhkoputkitulehdus tai keuhkokuume
- hengitysvaikeudet, rintakipu
- verenvuoto vatsassa tai suolistossa, ripuli, ruoansulatushäiriö, närästys, ummetus
- nokkosrokko, kutiseva ihottuma tai kuiva iho
- tasapaino-ongelmat tai huimauksen tunne
- kuume, lisääntynyt hikoilu
- verenkierto-ongelmat, kuten matala tai korkea verenpaine
- mustelmat, kuumat aallot tai nenäverenvuoto, kuuma, punoittava iho (punastuminen)
- väsymyksen tai heikkouden tunne
- bakteeri-infektiot, kuten verenmyrkytys, absessi (märkäpesäke) tai ihon infektio (selluliitti)
- sienien aiheuttama ihoinfektio
- veriongelmat, kuten anemia tai valkosolujen vähyys
- turvonneet imusolmukkeet
- masennus, univaikeudet
- silmäongelmat, mukaan lukien silmien punoitus ja infektiot
- sydämen nopealyöntisyys (takykardia) tai sydämentykytys
- kipu nivelissä, lihaksissa tai selässä
- virtsatieinfektio
- psoriaasi, iho-ongelmat, kuten ihottuma ja hiusten lähtö
- pistokohdan reaktiot, kuten kipu, turvotus, punoitus tai kutina
- vilunväreet, nesteen kertyminen ihon alle turvotusta aiheuttaen
- tunnottomuus tai pistelyn tunne.

**Melko harvinaiset** (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä sadasta)

- riittämätön verensaanti, verisuonen turpoaminen
- veren kerääntyminen verisuonien ulkopuolelle (hematooma) tai mustelmat
- iho-ongelmat, kuten rakkulat, syylät, epänormaali ihon värjäytyminen tai pigmentaatio, tai huulten turvotus tai ihon paksuuntuminen tai punainen, hilseilevä ja hiutaleinen iho
- vakavat allergiset reaktiot (esim. anafylaksi), immuunijärjestelmän sairaus nimeltään lupus, yliherkkyysoireet vieraita valkuaisaineita kohtaan
- haavojen hitaampi paraneminen
- maksan suurentuminen (hepatiitti) tai sappirakon turvotus, maksavaurio
- muistamattomuus, ärtyisyys, sekavuus, hermostuneisuus
- silmäongelmat, mukaan lukien näön sumentuminen tai heikentyminen, silmien turvotus tai näärännäpyt

- sydämen vajaatoiminnan puhkeaminen tai paheneminen, hidas sydämen syke
- pyörtyminen
- kouristukset, hermo-ongelmat
- reikä suolessa tai suolen tukkeuma, vatsakipu tai krampit
- haiman turpoaminen (haimatulehdus)
- sieni-infektiot, kuten hiivainfektio tai kynsien sieni-infektio
- keuhko-ongelmat (kuten turvotus)
- nesteen purkautuminen keuhkopussiin
- hengitysteiden ahtaus keuhkoissa, joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia
- keuhkopussin tulehtumisen aiheuttama terävä rintakipu, joka tuntuu pahemmalta hengitettäessä (keuhkopussintulehdus)
- tuberkuloosi
- munuaisinfektiot
- verihitaleiden vähyys, valkosolujen ylimäärä
- emättimen infektiot
- veriarvojen tulokset, jotka osoittavat vasta-aineita omaa elimistöä vastaan
- muutokset veren kolesteroli- ja rasva-arvoissa
- painonnousu (suurimmalla osalla potilaista painonnousu oli vähäistä).

#### **Harvinaiset** (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä tuhannesta)

- tiettyntyyppinen verisyöpä (lymfooma)
- veri ei kuljeta riittävästi hapetta elimistölle, verenkierto-ongelmat kuten verisuonien kaventuminen
- aivokalvotulehdus (meningiitti)
- infektiot, jotka johtuvat heikentyneestä immuunijärjestelmästä
- B-hepatiitti-infektio, kun sinulla on aiemmin ollut B-hepatiitti
- maksatulehdus, joka johtuu ongelmasta immuunijärjestelmässä (autoimmuunihepatiitti)
- maksaongelma, joka aiheuttaa ihon tai silmien keltaisuutta (keltatauti)
- epänormaali kudosten turvotus tai kasvu
- vakava allerginen reaktio, joka voi aiheuttaa tajuttomuutta ja olla hengenvaarallinen (anafylaktinen sokki)
- pienten verisuonien turpoaminen (verisuonitulehdus)
- immuunihäiriöt, jotka voivat vaikuttaa keuhkoihin, ihoon tai imusolmukkeisiin (kuten sarkoidoosi)
- tulehdusvasteesta johtuvat immuunijärjestelmän solujen paikalliset kertymät (granulomatoottiset leesiot)
- kiinnostuksen tai tunteiden puute
- vakavat iho-ongelmat, kuten toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi
- muut iho-ongelmat, kuten erythema multiforme, jäkälää muistuttavat reaktiot (kutiseva, punertavanvioletti ihottuma ja/tai säiemäisiä valkoisenharmaita viivoja limakalvoilla), rakkulat ja ihon kuoriutumisen tai paiseet (paisetauti)
- vakavat hermoston sairaudet, kuten selkäytimen poikittaistulehdus, MS-taudin kaltainen sairaus, optinen neuriitti ja Guillain-Barrén oireyhtymä
- silmätulehdus, joka voi aiheuttaa näkökyvyn muutoksia, mukaan lukien sokeutta
- nesteen purkautuminen sydänpussiin
- vakavat keuhko-ongelmat (kuten interstitiaali keuhkosairaus)
- melanooma (ihosyöpätyyppi)
- kohdunkaulan syöpä
- alhaiset veriarvot, mukaan lukien voimakkaasti alentunut valkosolujen määrä
- pienet punaiset tai violetit pisteet ihon alla (ihonalaisen verenvuodon aiheuttamat)

- immuunijärjestelmään kuuluvan komplementtitekijä-nimisen veren proteiinin poikkeavat arvot.

**Tuntematon** (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- syöpä lapsilla ja aikuisilla
- harvinainen verisyöpä, joka esiintyy useimmiten teini-ikäisillä pojilla tai nuorilla miehillä (hepatospleeninen T-solulyymfooma)
- maksan vajaatoiminta
- merkelinsolusyöpä (ihosyöpätyyppi)
- Kaposin sarkooma, harvinainen syöpä, joka liittyy ihmisen herpesvirus 8 -infektioon. Kaposin sarkooma ilmenee yleisimmin sinipunaisina ihovaurioina
- dermatomyosiitti-nimisen sairauden paheneminen (havaitaan lihasheikkoutena, johon liittyy ihottumaa)
- sydänkohtaus
- aivohalvaus
- ohimenevä näkökyvyn menetys infuusion aikana tai 2 tunnin kuluessa infuusiosta
- elävästä rokotteesta johtuva infektio heikentyneen immuunijärjestelmän takia.

### **Muut haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla**

Inflksimabia Crohnin tautiin saaneilla lapsilla havaittiin haittavaikutuksissa eroja verrattuna inflksimabia Crohnin tautiin saaneisiin aikuisiin. Lapsilla havaittiin enemmän seuraavia haittavaikutuksia: alhainen punasolujen määrä (anemia), verta ulosteessa, alhainen valkosolujen kokonaismäärä (leukopenia), punastuminen, virusinfektiot, alhainen infektioita vastaan taistelevien valkosolujen määrä (neutropenia), luunmurtuma, bakteeri-infektio ja hengityselinten allerginen reaktio.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Zessly-valmisteen säilyttäminen**

Terveydenhoidon ammattilaiset huolehtivat yleensä Zessly-valmisteen säilyttämisestä. Seuraavassa ovat säilytysohjeet, mikäli tarvitset niitä:

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen (EXP). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
- Tätä lääkettä voi myös säilyttää alkuperäisessä kotelossa poissa jääkaapista, alle 30 °C:ssa, yhden enintään kuuden kuukauden pituisen jakson ajan. Säilytys ei saa kuitenkaan ylittää alkuperäistä viimeistä käyttöpäivämäärää. Tällöin sitä ei saa laittaa enää takaisin jääkaappisäilytykseen. Uusi viimeinen käyttöpäivämäärä kirjoitetaan koteloon muodossa pv/kk/vuosi. Lääke on hävitettävä, jos sitä ei käytetä ennen uutta viimeistä käyttöpäivämäärää tai koteloon painettua alkuperäistä viimeistä käyttöpäivämäärää, kumpi tahansa on aikaisempi.
- On suositeltavaa, että käyttövalmis Zessly-infuusioliuos käytetään mahdollisimman pian (3 tunnin kuluessa). Jos liuos valmistetaan kuitenkin aseptisissä olosuhteissa, sitä voidaan säilyttää 24 tuntia 2 °C – 8 °C:ssa.
- Älä käytä tätä lääkettä, jos se on värjäntynyt tai sisältää hiukkasia.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Zessly sisältää

- Vaikuttava aine on infliksimabi. Yksi injektiopullo sisältää 100 mg infliksimabia. Liuottamisen jälkeen yksi millilitra sisältää 10 mg infliksimabia.
- Muut aineet ovat dinatriumsukkinaattiheksahydraatti, sukkiinihappo, sakkaroosi ja polysorbaatti 80 (ks. kohta 2).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Zessly- kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos (kuiva-aine välikonsentraattia varten) on pakattu lasiseen injektiopulloon. Kuiva-aine on valkoista.

Zessly on saatavana 1, 2, 3, 4 tai 5 injektiopullon pakkauksina. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Itävalta

### Valmistaja

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6336 Langkampfen  
Itävalta

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

Sandoz s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark/Norge/Ísland/Sverige**

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

#### **Malta**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Tel: +35699644126

#### **Deutschland**

Hexal AG  
Tel: +49 8024 908 0

#### **Nederland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

SANDOZ HELLAS MONOΠΡΟΣΩΠΗ 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

**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 96541

**Κύπρος**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Τηλ: +357 22 69 0690

**Latvija**

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

**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

**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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Sandoz GmbH  
Tel: +43 5338 2000

**Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

---

## Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Infliksimabihoitoa saaville potilaille pitää antaa potilaskortti.

### Käyttö- ja käsittelyohjeet – säilytysolosuhteet

Säilytä 2 °C – 8 °C:ssa.

Zessly voidaan säilyttää enintään 30 °C:ssa yhden enintään 6 kuukauden pituisen jakson ajan niin, että alkuperäinen viimeinen käyttöpäivämäärä ei ylitä. Uusi viimeinen käyttöpäivämäärä on kirjoitettava koteloon. Jääkaappisäilytyksestä poiston jälkeen Zessly-valmistetta ei saa laittaa takaisin jääkaappisäilytykseen.

### Käyttö- ja käsittelyohjeet – sekoittaminen, laimentaminen ja antaminen

Biologisten lääkkeiden jäljitettävyyden parantamiseksi annetun lääkevalmisteen kauppanimi ja eränumero on kirjattava selvästi.

1. Laske tarvittava annos ja tarvittavien Zessly-injektiopullojen määrä. Yksi Zessly-injektiopullo sisältää 100 mg infliksimabia. Laske vaadittavan käyttövalmiin Zessly-liuoksen kokonaismäärä.
2. Jokaisen Zessly-injektiopullon sisältö tehdään käyttövalmiiksi aseptisissa olosuhteissa liuottamalla 10 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä käyttäen ruiskua, jossa on 21 G:n (0,8 mm) tai pienempi neula. Repäise injektiopullon alumiininen suojus pois ja pyyhi korkki 70 %:lla alkoholilla kostutetulla pyyhkeellä. Työnnä ruiskun neula injektiopullon kumitulpan keskiosan läpi ja ohjaa injektionesteisiin käytettävä vesi injektiopullon sisäpintaan. Heiluta liuosta kevyesti pyörittämällä injektiopulloa, jotta kylmäkuivattu kuiva-aine liukenee. Vältä pitkittynyttä tai voimakasta sekoittamista. ÄLÄ RAVISTA. Käyttöön valmistamisen yhteydessä liuokseen muodostuu usein vaahtoa. Anna käyttöön valmistetun liuoksen seistä 5 minuuttia. Tarkista, että liuos on väritöntä tai vaaleanruskeaa ja opaalinhoitoista. Koska infliksimabi on proteiini, liuokseen saattaa muodostua joitakin pieniä läpinäkyviä hiukkasia. Mikäli samentumia, värin muuttumista tai muita vieraita hiukkasia havaitaan, liuosta ei saa käyttää.
3. Liuota koko määrä käyttöön valmistettua Zessly-liuosta 250 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä. Älä laimenna käyttöön valmistettua Zessly-liuosta millään muulla laimennusnesteellä. Laimennoksen voit tehdä siten, että otat käyttöön valmistetun Zessly-liuoksen verran 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä pois 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionestettä sisältävästä 250 ml:n lasipullosta tai infuusiopussista. Lisää käyttöön valmistetun Zessly-liuoksen koko määrä hitaasti 250 ml:n infuusiopulloon tai -pussiin. Sekoita kevyesti.
4. Anna infuusioliuos vähintään sen kestoisena, kuin suositellaan. Käytä ainoastaan infuusiolaitteistoa, jossa on letkuun liitetty steriili, pyrogeeniton, vähän proteiineja sitova suodatin (huokoskoko 1,2 mikrometriä tai pienempi). Koska valmisteessa ei ole säilytysainetta, on suositeltavaa, että infuusioliuoksen antaminen aloitetaan mahdollisimman pian ja enintään 3 tunnin kuluttua käyttövalmiiksi sekoittamisesta ja laimentamisesta. Kun käyttövalmiiksi sekoittaminen ja laimentaminen tehdään aseptisissa olosuhteissa, Zessly-infuusioliuos voidaan käyttää 24 tunnin kuluessa, jos se on säilytetty 2 °C – 8 °C:ssa. Älä säilytä jäljelle jäävää infuusioliuosta uudelleenkäyttöä varten.
5. Fysikaalisia, biokemiallisia yhteensopivuustutkimuksia, joissa arvioidaan Zessly-valmisteen antamista samanaikaisesti muiden aineiden kanssa, ei ole tehty. Älä infusoi Zessly-valmistetta saman suonensisäisen linjan kautta muiden aineiden kanssa.

6. Tarkasta Zessly silmämääräisesti vieraiden hiukkasten ja värimuutosten havaitsemiseksi ennen lääkkeen antamista. Älä käytä liuosta, jos huomaat selviä samentumia, värin muuttumista tai vieraita hiukkasia.
7. Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.