

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zessly 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 100 mg infliksimabo (*infliximabum*). Infliksimabas yra chimeriniai žmogaus - pelių IgG1 monokloniniai antikūnai, pagaminti kininio žiurkėno kiaušidžių (KŽK) ląstelėse naudojant rekombinantinės DNR technologiją. Kiekviename praskiesto tirpalo ml yra 10 mg infliksimabo.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui)

Milteliai yra šaldant išdžiovinti balti rutulėliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Reumatoidinis artritas

Zessly derinys su metotreksatu skiriamas požymiams ir simptomams mažinti bei fizinėms funkcijoms pagerinti:

- suaugusiems pacientams, sergantiems aktyvia ligos forma, kai atsakas į gydymą ligos eigą modifikuojančiais vaistais nuo reumato (LEMVR), įskaitant metotreksatą, buvo nepakankamas;
- suaugusiems pacientams, sergantiems sunkia, aktyvia ir progresuojančia liga bei anksčiau negydytiems metotreksatu ar kitais LEMVR.

Šiems pacientams, ištyrus rentgenu, buvo nustatytas sąnarių pažeidimo progresavimo rodiklių mažėjimas (žr. 5.1 skyrių).

Suaugusieji, sergantys Krono liga

Zessly skiriama:

- vidutinio sunkumo ar sunkiai, aktyviai Krono ligos formai gydyti suaugusiems pacientams, kai visas ir tinkamas kortikosteroidų ir (arba) imunosupresantų gydymo kursas nedavė reikiamų rezultatų arba kai ši terapija yra netoleruojama ar kontraindikuotina;
- suaugusiems pacientams, kuriems susidarė fistulių dėl aktyvios Krono ligos, o visas ir tinkamas gydymo kursas įprastos terapijos būdais buvo neveiksmingas (įskaitant antibiotikus, drenažą ir imunosupresinę terapiją).

Vaikai, sergantys Krono liga

Zessly skiriama sunkiai, aktyviai Krono ligos formai gydyti 6-17 metų vaikams ir paaugliams, kuriems įprasti vaistiniai preparatai, įskaitant kortikosteroidus ir imunomodulatorius, bei pirmaeilis gydymas dieta nesukėlė reikiamo atsako, arba toks gydymas netoleruojamas ar kontraindikuotinas.

Infliksimabas tirtas tik vartojant kartu su įprastiniais imunosupresantais.

Opinis kolitas

Zessly skiriama gydyti vidutinio sunkumo ar sunkų aktyvų opinį kolitą suaugusiems pacientams, kuriems įprastinė terapija, įskaitant kortikosteroidus ir 6-merkaptopuriną (6-MP) arba azatiopriną (AZA), sukėlė nepakankamą atsaką arba buvo netoleruojama, arba kontraindikuotina.

Vaikai, sergantys opiniu kolitu

Zessly skiriama gydyti sunkų aktyvų opinį kolitą 6-17 metų vaikams ir paaugliams, kuriems įprastinė terapija, įskaitant kortikosteroidus ir 6-MP arba AZA, sukėlė nepakankamą atsaką arba buvo netoleruojama, arba kontraindikuotina.

Ankilozinis spondilitas

Zessly skiriama gydyti sunkų, aktyvų ankilozinį spondilitą suaugusiems pacientams, kuriems atsakas į įprastinę terapiją buvo nepakankamas.

Psoriazinis artritas

Zessly skiriama suaugusiems pacientams, sergantiems aktyviu ir progresuojančiu psoriaziniu artritu, gydyti, kuriems atsakas į ankstesnį gydymą LEMVR buvo nepakankamas.

Zessly reikia skirti:

- kartu su metotreksatu;
- arba be jo pacientams, kurie netoleruoja metotreksato arba kuriems metotreksato vartoti draudžiama.

Infliksimabas pagerina pacientų, sergančių psoriaziniu artritu, fizinę funkciją ir sumažina rentgenu nustatomą periferinių sąnarių pažeidimo progresavimą pacientams, sergantiems ligos potipiais simetriškai pažeidžiančiais kelis sąnarius (žr. 5.1 skyrių).

Psoriazė

Zessly skiriama gydyti vidutinio sunkumo ar sunkią paprastąją psoriazę suaugusiems pacientams, kuriems gydymas kitais sisteminiais medikamentais, įskaitant ciklosporiną, metotreksatą ar PUVA terapiją, buvo neveiksmingas ar kontraindikuotinas, ar netoleruojamas (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymas Zessly turi būti pradėtas ir prižiūrimas kvalifikuoto gydytojo, turinčio patirties diagnozuojant ir gydant reumatoidinį artritą, žarnų uždegimines ligas, ankilozinį spondilitą, psoriazinį artritą arba psoriazę. Zessly reikia suleisti į veną. Zessly infuzijos turi būti atliekamos patyrusių sveikatos priežiūros specialistų, apmokytų pastebėti visus su infuzija susijusius reiškinius. Zessly gydomiems pacientams reikia duoti pakuotės lapelį ir paciento priminimo kortelę.

Gydant Zessly, lydinti terapija, pavyzdžiui, gydymas kortikosteroidais ir imunosupresantais, turi būti optimizuota.

Dozavimas

Suaugusieji (18 metų ir vyresni)

Reumatoidinis artritas

Skiriama 3 mg/kg intraveninė infuzija bei papildomos 3 mg/kg infuzijos 2-ąją ir 6-ąją savaitę po pirmosios infuzijos, toliau kas 8 savaites.

Zessly skiriamas kartu su metotreksatu.

Turimais duomenimis, klinikinis poveikis paprastai pasireiškia per 12 gydymo savaitių. Jeigu po šio laikotarpio paciento atsakas į gydymą vertinamas kaip nepakankamas arba jis išnyko, reikėtų apsvarstyti būtinumą laipsniškai, po apytikriai 1,5 mg/kg kas 8 savaites iki maksimalios 7,5 mg/kg, padidinti dozę. Kaip alternatyva, galėtų būti skiriama 3 mg/kg dozė kas 4 savaites. Pasiekus tinkamą atsaką, paciento gydymas turi būti tęsiamas pasirinkta doze arba dozavimo dažniu. Jeigu, per 12 pirmųjų savaitių ir vėliau pakoregavus dozę, gydomojo poveikio nepastebima, reikia iš naujo kruopščiai apsvarstyti, ar tęsti gydymą.

Vidutinio sunkumo ar sunki, aktyvi Krono liga

Skiriama 5 mg/kg intraveninė infuzija bei papildoma 5 mg/kg infuzija praėjus 2 savaitėms po pirmosios infuzijos. Jeigu po 2 dozių paciento atsako į gydymą nėra, papildomo gydymo infliksimabu skirti negalima. Jeigu pacientai nesureagavo į pirmąją infuziją per 6 savaites, duomenys rodo, kad nėra prasmės tęsti gydymą infliksimabu.

Sureagavusiems į gydymą pacientams galimos tokios alternatyvios tęstinio gydymo strategijos:

- palaikomasis gydymas: papildoma 5 mg/kg infuzija 6-ąją savaitę po pirmosios dozės, vėliau skiriant infuzijas kas 8 savaites, arba
- gydymo kartojimas: 5 mg/kg infuzija, jeigu ligos požymiai ir simptomai vėl pasireiškia (žr. „Gydymo kartojimas“ ir 4.4 skyrių).

Nors palyginamųjų duomenų trūksta, turimi riboti duomenys rodo, kad daliai pacientų, kuriems atsakas į 5 mg/kg išnyko, nors pradžioje buvo, padidinus dozę, atsakas gali vėl atsirasti (žr. 5.1 skyrių). Jeigu po dozės koregavimo nėra terapinės naudos pacientui požymių, reikia iš naujo kruopščiai apsvarstyti, ar tęsti gydymą.

Aktyvi Krono liga, kai susidaro fistuliu

Skiriama 5 mg/kg infuzija į veną bei papildomos 5 mg/kg infuzijos 2-ąją ir 6-ąją savaitę po pirmosios infuzijos. Jeigu po 3 dozių nėra atsako į gydymą, toliau nereikėtų skirti papildomo gydymo infliksimabu.

Sureagavusiems į gydymą pacientams galimos tokios alternatyvios tęstinio gydymo strategijos:

- palaikomasis gydymas: papildomos 5 mg/kg infuzijos kas 8 savaites arba
- gydymo kartojimas: 5 mg/kg infuzija, jei atsinaujina ligos simptomai ir požymiai, paskui skiriama po 5 mg/kg infuzijos kas 8 savaites (žr. žemiau „Gydymo kartojimas“ ir 4.4 skyrių).

Nors palyginamųjų duomenų trūksta, turimi riboti duomenys rodo, kad daliai pacientų, kuriems atsakas į 5 mg/kg išnyko, nors pradžioje buvo, padidinus dozę atsakas gali vėl atsirasti (žr. 5.1 skyrių). Jeigu po dozės koregavimo nėra terapinės naudos pacientui požymių, reikia iš naujo kruopščiai apsvarstyti, ar tęsti gydymą.

Krono ligos gydymo kartojimo, kai ligos simptomai ir požymiai atsinaujina, patirtis yra maža, ir trūksta duomenų lyginant alternatyvaus ilgalaikio tęstinio gydymo naudos ir rizikos santykį.

Opinis kolitas

Skiriama 5 mg/kg intraveninė infuzija bei papildomos 5 mg/kg infuzijos 2-ąją ir 6-ąją savaitę po pirmosios infuzijos, toliau kas 8 savaites.

Turimais duomenimis, klinikinis poveikis paprastai pasireiškia per 14 gydymo savaitių, t. y. po 3 dozių. Jeigu per tiek laiko jokio gydomojo poveikio nepastebima, reikia iš naujo kruopščiai apsvarstyti, ar tęsti gydymą.

Ankilozinis spondilitas

Skiriama 5 mg/kg intraveninė infuzija bei papildomos 5 mg/kg infuzijos 2-ąją ir 6-ąją savaitę po pirmosios infuzijos, toliau kas 6-8 savaites. Jei organizmas nesureaguoja per 6 savaites (t. y., po 2 dozių), nereikėtų skirti jokio papildomo gydymo infliksimabu.

Psoriazinis artritas

Skiriama 5 mg/kg intraveninė infuzija bei papildomos 5 mg/kg infuzijos 2-ąją ir 6-ąją savaitę po pirmosios infuzijos, toliau kas 8 savaites.

Psoriazė

Skiriama 5 mg/kg intraveninė infuzija bei papildomos 5 mg/kg infuzijos 2-ąją ir 6-ąją savaitę po pirmosios infuzijos, toliau kas 8 savaites. Jei organizmas nesureaguoja po 14 savaičių (t. y., po 4 dozių), nereikėtų skirti jokio papildomo gydymo infliksimabu.

Krono ligos ir reumatoidinio artrito gydymo kartojimas

Jei ligos požymiai ir simptomai atsinaujina, Zessly skyrimą galima kartoti per 16 savaičių nuo paskutinės infuzijos. Klinikinių tyrimų metu uždelstos padidėjusio jautrumo reakcijos buvo nedažnos ir pasireiškė, jei infliksimabas buvo vartotas po mažesnės nei 1 metų pertraukos (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Gydymo kartojimo saugumas ir veiksmingumas, nevartojus infliksimabo ilgiau nei 16 savaičių, nebuvo nustatytas. Tai tinka tiek sergantiesiems Krono liga, tiek reumatoidiniu artritu.

Opinio kolito gydymo kartojimas

Gydymo kartojimo saugumas ir veiksmingumas, skiriant kitaip, nei kas 8 savaites nėra nustatytas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Ankilozinio spondilito gydymo kartojimas

Gydymo kartojimo saugumas ir veiksmingumas, skiriant kitaip, nei kas 6-8 savaites nėra nustatytas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Psoriazinio artrito gydymo kartojimas

Gydymo kartojimo saugumas ir veiksmingumas, skiriant kitaip, nei kas 8 savaites nėra nustatytas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Psoriazės gydymo kartojimas

Nedidelė kartojamo psoriazės gydymo viena infliksimabo doze po 20 savaičių pertraukos patirtis rodo sumažėjusį veiksmingumą bei dažnesnes silpnas ar vidutinio stiprumo reakcijas į infuziją, lyginant su pradiniu indukcijos režimu (žr. 5.1 skyrių).

Nedidelė patirtis, kai ligai paūmėjus, gydymas buvo kartojamas pagal indukcinį režimą, rodo padidėjusį reakcijų į infuziją, įskaitant sunkių, dažnų lyginant su palaikomojo gydymu skiriant kas 8 savaites (žr. 4.8 skyrių).

Gydymo kartojimas visoms indikacijoms

Jei palaikomasis gydymas buvo nutrauktas ir reikia iš naujo pradėti gydymą, gydymo pradžios režimas nerekomenduojamas (žr. 4.8 skyrių). Tokiu atveju gydymas Zessly turi būti pradedamas skiriant vieną dozę, o po to turi būti laikomasi palaikomojo gydymo rekomendacijų, nurodytų anksčiau.

Ypatingos populiacijos

Senyvas amžius

Infliksimabo tyrimų su vyresnio amžiaus pacientais nebuvo atlikta. Klinikinių tyrimų metu nuo amžiaus priklausomų didelių klirenso ar pasiskirstymo tūrio pokyčių nepastebėta. Dozės keisti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Daugiau informacijos apie infliksimabo vartojimo senyviems pacientams saugumą (žr. 4.4 ir 4.8 skyriuose).

Sutrikusi inkstų ir (arba) kepenų funkcija

Šioje pacientų populiacijoje infliksimabas nebuvo tirtas. Dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Krono liga (6-17 metų)

Skiriama 5 mg/kg kūno masės infuzija, po to 2-ąją ir 6-tąją savaitę po pirmosios infuzijos skiriamos papildomos 5 mg/kg kūno masės infuzijos, po to skiriama kas 8 savaites. Turimais duomenimis, vaikams ir paaugliams, kurie nereagavo į gydymą per pirmąsias 10 savaitių, tolimesnis gydymas infliksimabu nepadėjo (žr. 5.1 skyrių).

Norint palaikyti klinikinį poveikį kai kuriems pacientams gali prireikti vaistinių preparatų skirti dažniau, o kitiems gali užtekti ir retesnio dozavimo. Pacientams, kuriems dozavimo intervalas buvo sutrumpintas iki mažiau nei 8 savaitių, nepageidaujamų reakcijų pavojus gali būti didesnis. Reikia kruopščiai apsvarstyti, ar pacientams, kuriems po dozavimo intervalo pakeitimo papildomos terapinės naudos negauta, gydymą reikia tęsti trumpesniais intervalais.

Infliksimabo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 6 metų vaikams, sergantiems Krono liga, neištirti. Turimi farmakokinetiniai duomenys pateikiami 5.2 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų jaunesniems kaip 6 metų vaikams pateikti negalima.

Opinis kolitas (nuo 6 iki 17 metų)

Į veną skiriama 5 mg/kg infuzija, po to 2-ąją ir 6-tąją savaitę po pirmosios infuzijos skiriamos papildomos 5 mg/kg infuzijos, po to skiriama kas 8 savaites. Turimais duomenimis, vaikams, kurie per pirmąsias 8 savaites į gydymą nereagavo, tolimesnis gydymas infliksimabu nepadėjo (žr. 5.1 skyrių).

Infliksimabo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 6 metų vaikams, sergantiems opinio kolitu, neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.2 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų jaunesniems kaip 6 metų vaikams pateikti negalima.

Psoriazė

Infliksimabo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams psoriazės indikacijai dar neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.2 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Jaunatvinis idiopatinis artritas, psoriazinis artritas ir ankilozinis spondilitas

Infliksimabo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams jaunatvinio idiopatinio artrito, psoriazinio artrito ir ankilozinio spondilito indikacijoms dar neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.2 skyriuje, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Infliksimabo saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams jaunatvinio reumatoidinio artrito indikacijai dar neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Vartojimo metodas

Zessly reikia per 2 valandas sulašinti į veną. Visi pacientai po Zessly infuzijos turi būti stebimi mažiausiai 1-2 valandas dėl ūminių, su infuzija susijusių reakcijų. Turi būti lengvai pasiekiamos skubios medicinos pagalbos priemonės, tokios kaip adrenalinas, antihistamininiai vaistai, kortikosteroidai ir dirbtinio kvėpavimo aparatai. Siekiant sumažinti su infuzija susijusių reakcijų pavojų, ypač jeigu jos buvo pasireiškusios ir anksčiau, prieš gydymą pacientams galima duoti antihistamininių vaistų, hidrokortizono ir (arba) paracetamolio arba sumažinti lašinimo greitį (žr. 4.4 skyrių).

Sutrumpintos infuzijos suaugusiems pacientams skiriant pagal visas indikacijas

Kruopščiai atrinktiems suaugusiems pacientams, toleravusiems mažiausiai 3 pradines 2 valandų trukmės Zessly infuzijas (indukcijos fazė), kuriems taikomas palaikomasis gydymas, įvertinus situaciją, vėlesnes infuzijas galima sulašinti per ne trumpiau kaip 1 valandą. Jei dėl sutrumpintos infuzijos pasireiškia reakcija į infuziją, galima apsvarstyti, jei gydymas bus tęsiamas, ar nevertėtų kitas infuzijas sulėtinti. Didesnių nei 6 mg/kg dozių lašinimas sutrumpintomis infuzijomis nebuvo tirtas (žr. 4.8 skyrių).

Vaistinio preparato ruošimo prieš jį vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, kitiems pelių baltymams ar bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Zessly neskiriama pacientams, sergantiems tuberkulioze arba kitomis sunkiomis infekcijomis, tokiomis kaip sepsis, abscesas ir oportunistinės infekcijos (žr. 4.4 skyrių).

Zessly neskiriama pacientams, sergantiems vidutiniu ar sunkiu širdies nepakankamumu (NYHA III/IV laipsnio) (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Reakcijos į infuziją ir padidėjęs jautrumas

Vartojant infliksimabą, būna ūminių su infuzija susijusių reakcijų, įskaitant anafilaksinį šoką, ir uždelsto padidėjusio jautrumo reakcijų (žr. 4.8 skyrių).

Ūminės reakcijos į infuziją, įskaitant anafilaksines reakcijas, gali prasidėti per kelias sekundes ar kelias valandas po infuzijos. Jei prasideda ūminė reakcija į infuziją, infuziją būtina nedelsiant nutraukti. Skubios medicinos pagalbos priemonės, tokios kaip adrenalinas, antihistamininiai vaistai, kortikosteroidai ir dirbtinio kvėpavimo įranga, privalo būti lengvai pasiekiamos. Prieš gydymą pacientams galima skirti vaistų (pvz., antihistamininių vaistų, hidrokortizono ir/ar paracetamolio), kad nebūtų silpnų bei praeinančių šalutinių reiškinių.

Gali susidaryti antikūnų prieš infliksimabą ir tai didina reakcijų į infuziją dažnį. Sunkios alerginės reakcijos išsivysto retai. Pastebėtas ryšys tarp antikūnų prieš infliksimabą susidarymo ir atsako į gydymą sumažėjusios trukmės. Pastebėta, kad kartu vartojami imunomodulatoriai sumažina antikūnų prieš infliksimabą susidarymo ir infuzinių reakcijų dažnį.

Šis kartu vartojamų imunomoduliatorių poveikis buvo didesnis epizodiškai gydytiems pacientams nei tiems, kurie gavo palaikomąjį gydymą. Pacientai, kurie nutraukė gydymą imunosupresantais prieš gydymą infliksimabu ar jo metu, turi didesnę tokių antikūnų atsiradimo riziką. Antikūnai prieš infliksimabą serume ne visada gali būti nustatyti. Jei išsivysto sunkios reakcijos, reikia skirti simptominių gydymą ir daugiau Zessly nebelašinti (žr. 4.8 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu buvo pranešta apie uždelstas padidėjusio jautrumo reakcijas. Turimi duomenys rodo, kad uždelstų padidėjusio jautrumo reakcijų rizika didėja, ilgėjant laikui kai infliksimabas yra nevartojamas. Pacientams reikia patarti, kad atsiradus uždelstai nepageidaujamai reakcijai (žr. 4.8 skyrių), nedelsdami kreiptųsi į gydytoją. Jei pacientai gydomi kartotinais po ilgesnio periodo, reikia stebėti, ar jiems nėra uždelsto padidėjusio jautrumo reakcijų.

Infekcijos

Prieš gydymą Zessly, jo metu ir po jo pacientus reikia dažnai stebėti dėl infekcijų, įskaitant tuberkuliozę. Infliksimabas iš organizmo gali būti šalinamas iki 6 mėnesių, todėl svarbu visą šį periodą atidžiai stebėti pacientus. Jei pacientas susergera sunkia infekcija arba sepsiu, gydymas Zessly turi būti nutrauktas.

Reikia apdairiai įvertinti Zessly vartojimo galimybę pacientams, kurie serga lėtinėmis infekcinėmis ligomis arba kuriems infekcinės ligos pasikartoja, įskaitant ir tuos pacientus, kuriems kartu skiriamas imuninę sistemą slopinantis gydymas. Pacientams reikia patarti, kad tinkamai vengtų galimų infekcijų rizikos veiksnių.

Navikų nekrozės faktorius alfa (NNF_α) dalyvauja uždegimo procese ir reguliuoja ląstelės imuninį atsaką. Eksperimentiniai duomenys rodo, kad NNF_α yra labai svarbus šalinant ląstelių infekcijas.

Klinikinė patirtis rodo, kad kai kurių pacientų, gydomų infliksimabu, apsaugos nuo infekcijų mechanizmas yra susilpnėjęs.

Žinotina, kad NNF_α slopinimas gali paslėpti tokius infekcijos simptomus, kaip karščiavimas. Siekiant sumažinti diagnozės ir gydymo atidėliojimą, svarbu anksti nustatyti netipiską sunkios infekcinės ligos bei tipiską retos ir neįprastos infekcinės ligos klinikinį pasireiškimą.

Pacientai, vartojantys NNF blokatorius, yra imlesni sunkioms infekcijoms.

Pacientams, gydomiems infliksimabu, buvo stebėta tuberkuliozės, bakterinių infekcinių ligų, įskaitant sepsį ir pneumoniją, invazinių grybelių, virusų ir kitokių oportunistinių infekcijų sukeltų ligų. Kai kurios šių infekcijų baigėsi mirtimi; oportunistinės infekcijos, apie kurias pranešama dažniausiai, o jų sukeliamas mirtingumas > 5 %, yra pneumocistozė, kandidozė, listeriozė ir aspergiliozė.

Pacientai, kuriems gydymo Zessly metu atsiranda nauja infekcija, turi būti atidžiai stebimi ir turi būti atliktas pilnas diagnostinis įvertinimas. Zessly skyrimas turi būti nutrauktas, jei pacientui atsiranda nauja sunki infekcija ar sepsis bei turi būti pradėtas tinkamas antimikrobinis arba priešgrybelinis gydymas, kol infekcija taps kontroliuojama.

Tuberkuliozė

Pranešta apie pacientams, gydomiems infliksimabu, pasireiškusių aktyvią tuberkuliozę. Būtina pabrėžti, kad dažniausiai nustatyta lokali arba išsijusi ne plaučių tuberkuliozė.

Prieš pradėdant gydyti Zessly, visus pacientus būtina ištirti dėl aktyvios ir neaktyvios (latentinės) tuberkuliozės. Tiriant reikėtų atidžiai įvertinti paciento ligos istoriją, įskaitant asmens tuberkuliozės

istoriją arba galimą ankstesnį kontaktą su tuberkulioze sergančiais asmenimis bei ankstesnę ir/ar dabartinę imunosupresinę terapiją. Visiems pacientams reikia atlikti tinkamus diagnostinius testus, pvz., tuberkulino odos mėginį, plaučių rentgeno nuotrauką ir (arba) interferono gama išskyrimo mėginį (gali būti taikomos vietinės rekomendacijos). Rekomenduojama šių tyrimų rezultatus rašyti į paciento priminimo kortelę. Žinotina, kad tuberkulino odos mėginio rezultatas gali būti klaidingai neigiamas, ypač tiems pacientams, kurie sunkiai serga arba jei susilpnėjusi jų imuninė sistema.

Jei diagnozuojama aktyvi tuberkuliozė, gydymo Zessly negalima pradėti (žr. 4.3 skyrių).

Įtarus latentinę tuberkuliozė, būtina pasitarti su gydytoju, turinčiu tuberkuliozės gydymo patirties. Visais toliau išvardytais atvejais, būtina rūpestingai įvertinti gydymo Zessly naudos ir rizikos santykį.

Jei diagnozuojama neaktyvi (latentinė) tuberkuliozė, prieš pradėdant gydyti Zessly, laikantis vietinių reikalavimų, reikia pradėti prieštuberkuliozinę terapiją latentinei tuberkuliozei gydyti.

Prieš paskiriant Zessly pacientams, turintiems keletą arba reikšmingų tuberkuliozės atsiradimo rizikos veiksnių ir esant neigiamam latentinės tuberkuliozės tyrimo rezultatui, reikia pradėti gydymą nuo tuberkuliozės.

Jeigu negalima patvirtinti, kad pacientų, anksčiau sirgusių latentine arba aktyvia tuberkulioze, gydymas buvo pakankamas, prieš paskiriant Zessly, reikia įvertinti gydymo nuo tuberkuliozės būtinumą.

Aktyvios tuberkuliozės atvejų yra pastebėta infliksimabu gydytiems pacientams latentinės tuberkuliozės gydymo metu arba pasibaigus gydymui.

Visus pacientus būtina informuoti, kad gydymo Zessly metu atsiradus požymių/simptomų, primenančių tuberkuliozė (nuolatinis kosulys, išsekimas/svorio kritimas, nedidelis karščiavimas), jie kreiptųsi į gydytoją.

Invazinės grybelinės infekcijos

Jeigu Zessly gydomiems pacientams pasireiškia sunki sisteminė liga, reikia įtarti invazinę grybelinę infekciją, tokią kaip aspergiliozė, kandidozė, pneumocistozė, histoplazmozė, kokcidioidomikozė ar blastomikozė, ir ankstyvajame tokių pacientų ištyrimo etape būtina pasitarti su gydytoju, turinčiu invazinių grybelinių infekcijų diagnostikos ir gydymo patirties. Invazinė grybelinė infekcija gali būti diseminuota, o ne lokalizuota liga, o kai kuriems aktyvią infekciją turintiems pacientams antigenų ar antikūnų tyrimai gali būti neigiami. Reikia apsvarstyti, ar kol atliekamos diagnostinės procedūros nevertėtų paskirti tinkamo empirinio priešgrybelinio gydymo, atsižvelgiant tiek į sunkios grybelinės infekcijos, tiek į priešgrybelinio gydymo keliamą pavojų.

Prieš pradėdant gydymą Zessly, jo nauda ir rizika turi būti atidžiai apsvarstytos pacientams, kurie gyvena ar keliauja po regionus, kur invazinės grybelinės infekcijos, tokios kaip histoplazmozė, kokcidioidomikozė ar blastomikozė yra endeminės.

Krono liga, kai yra fistulės

Pacientams, sergantiems Krono liga, kai yra ūminės pūlingos fistulės, gydymo Zessly pradėti negalima tol, kol bus atmesta galimo infekcijos židinio, ypač absceso, tikimybė (žr. 4.3 skyrių).

Hepatitis B (HBV) atsinaujinimas

Hepatitis B atsinaujina tiems NNF antagonistams, įskaitant infliksimabą, vartojusiems pacientams, kurie buvo lėtiniai šio viruso nešiotojai. Keli atvejai baigėsi mirtimi.

Prieš pradėdant gydymą Zessly pacientai turi būti ištirti dėl HBV infekcijos. Pacientams, kuriems yra gautas teigiamas HBV infekcijos tyrimo rezultatas, rekomenduojama pasikonsultuoti su gydytoju,

turinčiu hepatito B gydymo patirties. HBV nešiotojus, kuriuos reikia gydyti Zessly, gydymo metu ir keletą mėnesių baigus gydymą, reikia atidžiai stebėti dėl galimų aktyvios HBV infekcijos požymių ir simptomų atsiradimo. Nėra pakankamai duomenų, kad gydymas priešvirusiniais ir kartu NNF antagonistų preparatais apsaugotų pacientus, kurie yra HBV nešiotojai, nuo HBV infekcijos atsinaujinimo. Pacientams, kuriems HBV infekcija atsinaujina, gydymas Zessly turi būti nutrauktas ir paskirtas veiksmingas priešvirusinis gydymas kartu su atitinkamu palaikomuoju gydymu.

Požymiai kepenų ir tulžies sistemoje

Infliksimabą pateikus į rinką buvo stebėti gelta ir neinfekcinis hepatitas, kai kuriais atvejais su autoimuninio hepatito požymiais. Buvo pavienių kepenų nepakankamumo, sąlygojančio kepenų persodinimą ar mirtį, atvejų. Pacientus, kuriems pasireiškia kepenų sutrikimo simptomai ar požymiai, reikia ištirti dėl kepenų pažeidimo požymių. Zessly vartojimą reikia nutraukti, jei išsivysto gelta ir/ar ALT padidėja ≥ 5 kartus nei viršutinė normos riba, be to šią būklę būtina išsamiai ištirti.

NNF alfa inhibitoriaus vartojimas kartu su anakinra

Klinikinių tyrimų metu anakinros vartojimas su kitu NNF $_{\alpha}$ blokuojančiu preparatu, etanerceptu, buvo susijęs su sunkiomis infekcijomis bei neutropenija, o papildomos klinikinės naudos nebuvo, lyginant su vieno etanercepto vartojimu. Gydymas anakinros ir etanercepto deriniu nulemia būdingų nepageidaujamų reakcijų, dėl to yra manoma, kad panašius toksinius poveikius galėtų sukelti ir anakinros deriniai kartu su kitais NNF $_{\alpha}$ blokuojančiais preparatais. Todėl Zessly ir anakinros derinys nerekomenduojamas.

NNF alfa inhibitoriaus vartojimas kartu su abataceptu

Klinikinių tyrimų metu NNF antagonistų vartojimas kartu su abataceptu buvo susijęs su didesne infekcijų rizika, įskaitant sunkias infekcijas, lyginant su rizika, kai vartojamas tik NNF antagonistas, be to, derinys neturėjo didesnės klinikinės naudos. Zessly derinys su abataceptu nerekomenduojamas.

Vartojimas kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais

Kaip infliksimabą skirti kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais, vartojamais toms pačioms būklėms gydyti, kaip ir infliksimabas, informacijos nepakanka. Infliksimabo skirti kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais nerekomenduojama dėl padidėjusios infekcijų pavojaus galimybės ar dėl kitų galimų farmakologinių sąveikų.

Biologinių ligą modifikuojančių vaistų nuo reumato (LMVNR) keitimas

Gydymą vienu biologiniu vaistiniu preparatu keisti kitu biologiniu vaistiniu preparatu reikia atsargiai bei pacientus reikia toliau stebėti, nes sutapę biologinių vaistinių preparatų poveikiai gali padidinti nepageidaujamų reakcijų, tarp jų ir infekcijos, pavojų.

Skiepai

Jei įmanoma, rekomenduojama atlikti visus būtinus skiepus pagal galiojančias vakcinacijos metodikas prieš pradedant gydymą infliksimabu. Infliksimabą vartojančius pacientus galima skiepyti vakcinomis, išskyrus gyvas vakcinas (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius).

90 iš antrame tyrime dalyvavusių suaugusių pacientų, sirgusių reumatoidiniu artritu, buvo paskiepyti polivalentine pneumokokine vakcina. Veiksmingas (dvigubas) titrų prieš ją padidėjimas užfiksuotas panašiai kiekvienos grupės pacientų daliai (17 vartojo metotreksatą ir placebo, 27 – metotreksatą ir 3 mg/kg infliksimabo bei 46 – metotreksatą ir 6 mg/kg infliksimabo) – tai rodo, kad infliksimabas netrikdo nuo T ląstelių priklausomo humoralinio imuninio atsako. Vis dėlto literatūroje publikuotais įvairių indikacijų (pvz., reumatoidinio artrito, psoriazės ir Krono ligos) tyrimų duomenimis, skiepai negydomis vakcinomis gali sukelti silpnesnį imuninį atsaką pacientams, vartojantiems prieš NNF nukreiptų vaistinių preparatų, įskaitant infliksimabą, negu jų nevartojantiems.

Gyvos vakcinos ar infekcinės kilmės vaistinės medžiagos

Apie NNF blokuojantį gydymą gaunančių pacientų atsaką į skiepijimą gyvosiomis vakcinomis ar į antrinę infekcijos perdavimą per gyvasias vakcinas duomenų yra nedaug. Skiepijimas gyvosiomis vakcinomis gali sukelti kliniškai pasireiškiančias infekcijas, įskaitant ir išplitusias infekcijas. Skiepyti gyvosiomis vakcinomis, kai vartojama Zessly, nerekomenduojama.

Poveikis kūdikiams intrauterininiu laikotarpiu

Yra pastebėta po gimimo BCG vakcina paskiepytų kūdikių, kurie intrauterininiu laikotarpiu buvo paveikti infliksimabu, mirties atvejų dėl išplitusios *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) infekcijos. Kūdikius, kurie intrauterininiu laikotarpiu buvo paveikti infliksimabu, gyvosiomis vakcinomis skiepyti rekomenduojama po gimimo praėjus dvylikai mėnesių. Jeigu infliksimabo koncentracija kūdikio serume yra neaptinkamo lygmens arba infliksimabo buvo skiriama tik pirmuoju nėštumo trimestru, galima apsvarstyti skiepijimo gyvosiomis vakcinomis poreikį ir ankstesniu laikotarpiu, jeigu konkrečiam kūdikiui tikimasi aiškos klinikinės naudos (žr 4.6 skyrių).

Poveikis žindomiems kūdikiams

Gyvuųjų vakcinų skirti žindomiems kūdikiams, kurių motinos vartoja infliksimabo, nerekomenduojama, nebent infliksimabo koncentracija kūdikio serume yra neaptinkamo lygmens (žr. 4.6 skyrių).

Infekcinės kilmės vaistinės medžiagos

Kitoks infekcinės kilmės vaistinių medžiagų, tokių kaip gyvosios susilpnintos bakterijos (pvz., gydant vėžį šlapimo pūslės instiliacija BCG), vartojimas galėtų sukelti kliniškai pasireiškiančias infekcijas, tarp jų ir išplitusias infekcijas. Gydymo Zessly metu infekcinės kilmės vaistinių medžiagų rekomenduojama neskirti.

Autoimuniniai procesai

Santykinis NNF α trūkumas gydant NNF blokuojančiais vaistais gali sukelti autoimuninius pakitimus. Jei gydant Zessly atsiranda simptomų, primenančių vilkligę ir aptinkama antikūnų prieš dvigrandę DNR, gydymą Zessly reikia nutraukti (žr. 4.8 skyrių).

Poveikis nervų sistemai

NNF α blokuojančių vaistų, įskaitant infliksimabą, vartojimas buvo susijęs su klinikinių ligos pradžios ar ligos paūmėjimo požymių ir (arba) radiologinių centrinės nervų sistemos demielinizacijos požymių, kuriais gali pasireikšti išsėtinė sklerozė, ir periferinių demielinizacijos sutrikimų, įskaitant *Guillain-Barre* sindromą, atvejais. Prieš skiriant Zessly pacientams, kuriems yra ar neseniai buvo demielinizacijos sutrikimų simptomų, reikia atidžiai apsvarstyti gydymo NNF blokuojančiais vaistais naudą ir riziką. Jei šie sutrikimai pasireiškia, reikia apsvarstyti, ar nevertėtų gydymą nutraukti.

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Kontroliuojamose klinikinių tyrimų su NNF blokuojančiais vaistiniais preparatais dalyse, tarp NNF blokatorių gaunančių pacientų buvo pastebėta daugiau piktybinių navikų, įskaitant limfomą, atsiradimo atvejų, lyginant su kontrolinės grupės pacientais. Klinikiniuose tyrimuose, kurių metu tirtos visos patvirtintos infliksimabo terapinės indikacijos, limfomos dažnumas tarp infliksimabu gydytų pacientų buvo didesnis nei tikėtinas bendrojoje populiacijoje, tačiau limfoma pasireiškė retai. Po vaistinio preparato patekimo į rinką buvo pranešta apie leukemijos atvejus NNF antagonistais gydytų pacientų tarpe. Pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, kai yra ilgai trunkanti, labai aktyvi uždegiminė liga, apsunkinanti rizikos įvertinimą, yra padidėjusi bendra rizika susirgti limfoma ir leukemija.

Žvalgoma jame klininiame tyrime, kurio metu buvo tiriamas infliksimabo vartojimas vidutinio sunkumo ar sunkia lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL) sergantiems pacientams, daugiau piktybinių navikų buvo stebėta tarp infliksimabu gydomų pacientų lyginant su kontrolinės grupės pacientais. Iš anamnezės, visi pacientai buvo daug rūkantys. Gydomą pacientams, kuriems dėl didelio rūkymo yra padidėjusi piktybinių navikų išsivystymo rizika, reikia skirti atsargiai.

Esant dabartiniam žinojimui, limfomų ir kitų piktybinių navikų išsivystymo rizikos pacientams, gydomiems NNF blokuojančiais medikamentais, negalime atmesti (žr. 4.8 skyrių). Skirti gydymą NNF blokuojančiais preparatais pacientams, kuriems buvo išsivystęs piktybinis navikas, arba tęsti gydymą pacientams, kuriems išsivystė piktybinis navikas, reikia atsargiai.

Taip pat atsargiai reikėtų skirti pacientams, sergantiems psoriaze, kurie anksčiau buvo gavo plačią imunosupresinę terapiją ar išplėstą PUVA gydymą.

Po vaistinio preparato patekimo į rinką buvo pranešta apie piktybinių navikų, kai kuriais atvejais mirtinų, atvejus NNF blokatoriais, tame tarpe infliksimabu, gydytų vaikų, paauglių ir jaunų suaugusių asmenų (iki 22 metų amžiaus) tarpe (gydymas pradėtas ne vyresniems kaip 18 metų asmenims). Apie pusę visų aprašytų atvejų sudarė limfomos. Kitais atvejais pasireiškė įvairūs piktybiniai navikai, tame tarpe reti piktybiniai navikai, paprastai susiję su imunosupresija. Negalima atmesti piktybinių navikų atsiradimo rizikos NNF blokatoriais gydomiems pacientams.

Vaistui esant rinkoje buvo gauta pranešimų apie hepatospleninės T-ląstelių limfomos (HSTLL) atvejus pacientams, gydytiems NNF blokuojančiais vaistiniais preparatais, taip pat infliksimabu. Šio reto tipo T - ląstelių limfoma pasižymi labai agresyvia ligos eiga ir dažniausiai baigiasi mirtimi. Beveik visi šie pacientai buvo gydyti azatioprinu ar 6-merkaptopurinu kartu su arba prieš pat gydymą NNF blokatoriumi. Didžioji dalis su infliksimabo vartojimu susijusių atvejų pasireiškė Krono liga ar opiniu kolitu sirgusiems dažniausiai paaugliams arba jauniems suaugusiems vyrams. Galima rizika, vartojant azatioprino ar 6-merkaptopurino derinį su Zessly, turi būti gerai apsvarstyta. Negalima atmesti hepatospleninės T-ląstelių limfomos atsiradimo galimybės pacientams, gydomiems infliksimabu (žr. 4.8 skyrių).

NNF inhibitoriais, įskaitant infliksimabą, gydytiems pacientams yra pastebėta melanoma ir Merkel'io ląstelių karcinoma (žr. 4.8 skyrių). Visiems pacientams, o ypač turintiems odos vėžio rizikos veiksnių, rekomenduojama periodiškai atlikti odos tyrimus.

Populiacijos pagrindu atliktas retrospektyvinis kohortų tyrimas naudojant Švedijos nacionalinės sveikatos sistemos registrų duomenis nustatė, kad gimdos kaklelio vėžio dažnis yra didesnis reumatoidiniu artritu sergančioms ir infliksimabu gydytoms moterims, lyginant su biologiniais vaistiniais preparatais negydytomis pacientėmis arba bendrąja populiacija, įskaitant vyresnes kaip 60 metų amžiaus moteris. Reikia tęsti Zessly gydomų moterų, įskaitant vyresnes nei 60 metų amžiaus, periodinę patikrą.

Visi pacientai, sergantys opiniu kolitu, turintys padidėjusią displazijos arba storosios žarnos karcinomos riziką (pvz. pacientai sergantys lėtiniu opiniu kolitu arba pradiniu sklerotiniu cholangitu), arba sirgę displazija arba storosios žarnos karcinoma, prieš pradedant gydymą privalo būti patikrinti ir gydymo metu reguliariai tikrinami, ar neserga displazija. Tikrinimo metu turi būti atlikta kolonoskopija ir biopsija, laikantis vietinių rekomendacijų. Turimi duomenys nerodo infliksimabo įtakos displazijos ar storosios žarnos vėžio rizikai.

Kadangi nėra nustatyta, ar infliksimabu gydomiems pacientams, kuriems naujai diagnozuojama displazija, padidėja vėžio rizika, gydytojas turi kruopščiai įvertinti toliau tęsiamą gydymą naudą ir riziką kiekvienam pacientui.

Širdies nepakankamumas

Pacientai, kuriems yra nedidelis širdies nepakankamumas (NYHA I/II laipsnio), Zessly turi vartoti atsargiai. Pacientus reikia atidžiai stebėti ir gydymą Zessly nutraukti, jei atsiranda naujų arba paryškėja buvę širdies nepakankamumo požymiai (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius).

Hematologinės reakcijos

Buvo gauta pranešimų apie pancitopeniją, leukopeniją, neutropeniją ir trombocitopeniją pacientams, gydomiems NNF blokatoriais, įskaitant infliksimabą. Visiems pacientams reikia patarti nedelsiant kreiptis medicininės pagalbos, jei pasireiškia kraujo diskrazijų požymiai ir simptomai (pvz., nepraeinantis karščiavimas, kraujosruvos, kraujavimas, blyškumas). Reikia svarstyti apie gydymo Zessly nutraukimą pacientams, kuriems patvirtinamos reikšmingos hematologinės anomalijos.

Kita

Nėra pakankamai saugumo duomenų apie pacientų gydymą infliksimabu, kuriems buvo atliktos chirurginės procedūros, įskaitant artroplastiką. Planuojant chirurginę operaciją, reikia atsižvelgti į ilgą infliksimabo pusinės eliminacijos periodą. Jei Zessly gydomam pacientui reikia atlikti operaciją, jis turi būti atidžiai stebimas dėl infekcinių ligų ir turi būti imamas tinkamų veiksmų.

Atsako į Krono ligos gydymą nebuvimas gali reikšti, jog yra susiformavusi fibrozinė striktūra, kurią gali reikėti gydyti chirurginiu būdu. Nėra įrodymų, leidžiančių daryti prielaidą, kad infliksimabas pasunkina ar sukelia fibrozines striktūras.

Ypatingos populiacijos

Senyvas amžius

Infliksimabu gydytiems 65 metų ir vyresniems pacientams sunkių infekcijų dažnis buvo didesnis, lyginant su jaunesniais nei 65 metų amžiaus pacientais. Kai kuriais atvejais jos buvo mirtinos. Gydamas senyvus pacientus, infekcijų pavojui reikia skirti ypatingą dėmesį (žr. 4.8 skyrių).

Vaikų populiacija

Infekcijos

Klinikinių tyrimų metu vaikams infekcijos buvo pastebėtos proporcingai dažniau nei suaugusiems pacientams (žr. 4.8 skyrių).

Skiepai

Prieš pradėdamas gydymą Zessly, jeigu įmanoma, vaikus rekomenduojama pagal galiojantį skiepų kalendorių paskiepyti visomis jame numatytomis vakcinomis. Infliksimabą vartojančius vaikus galima skiepyti vakcinomis, išskyrus gyvas vakcinas (žr. 4.5 ir 4.6 skyrius).

Piktybiniai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Vaistiniam preparatui esant rinkoje buvo pastebėti piktybinių navikų, kai kuriais atvejais mirtinų, atvejai NNF blokatoriais, tarp jų infliksimabu, gydytiems vaikams, paaugliams ir jauniems (iki 22 metų amžiaus) suaugusiems (jų gydymas būdavo pradėtas esant 18 metų ir jaunesniems). Maždaug pusė šių atvejų buvo limfomos. Kitais atvejais pasireiškė įvairūs piktybiniai navikai, tarp jų reti piktybiniai navikai, paprastai susiję su imunosupresija. Piktybinių navikų atsiradimo rizikos NNF blokatoriais gydomiems vaikams ir paaugliams negalima atmesti.

Vaistiniam preparatui esant rinkoje buvo pastebėti hepatospleninės T-ląstelių limfomos (HSTLL) atvejai NNF blokuojančiais vaistiniais preparatais, taip pat ir infliksimabu, gydytiems pacientams. Šio

reto tipo T-ląstelių limfoma pasižymi labai agresyvia ligos eiga ir dažniausiai baigiasi mirtimi. Beveik visi šie pacientai buvo gydyti azatioprinu ar 6-merkaptopurinu kartu su arba prieš pat gydymą NNF blokatoriumi. Didžioji dalis su infliksimabo vartojimu susijusių atvejų pasireiškė Krono liga ar opinio kolito sirgusiems pacientams, dažniausiai paaugliams arba jauniems suaugusiems vyrams. Galima rizika, vartojant azatioprino ar 6-merkaptopurino derinį su Zessly, turi būti gerai apsvarstyta. Negalima atmesti hepatospleninės T-ląstelių limfomos atsiradimo galimybės pacientams, gydomiems infliksimabu (žr. 4.8 skyrių).

Natrio kiekis

Zessly dozėje yra mažiau kaip 1 mmol natrio (23 mg), t. y. jis beveik neturi reikšmės. Tačiau Zessly skiedžiamas 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste (žr. 6.6 skyrių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Nurodoma, kad pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, psoriazinio artritu ir Krono liga, kartu vartojant metotreksatą ir kitus imunomodulatorius, sumažėja antikūnų prieš infliksimabą ir padidėja infliksimabo koncentracija kraujo plazmoje. Tačiau šie rezultatai nėra visai patikimi dėl infliksimabo ir antikūnų prieš infliksimabą nustatymo kraujo serume metodologinių trūkumų.

Manoma, kad kortikosteroidai neturi kliniškai svarbios įtakos infliksimabo farmakokinetikai.

Zessly kartu su kitais biologiniais vaistiniais preparatais, kuriais gydomos tokios pačios būklės, kaip ir Zessly, įskaitant anakinrą ir abataceptą, skirti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Rekomenduojama Zessly vartojimo metu gyvųjų vakcinų neskirti. Be to, kūdikių, kurie intrauteriniui laikotarpiu buvo paveikti infliksimabu, gyvomis vakcinomis rekomenduojama neskiepyti 12 mėnesių po gimimo. Jeigu infliksimabo koncentracija kūdikio serume yra neaptinkamo lygmens arba infliksimabo buvo skiriama tik pirmuoju nėštumo trimestru, galima apsvarstyti skiepavimo gyvosiomis vakcinomis poreikį ir ankstesniu laikotarpiu, jeigu konkrečiam kūdikiui tikimasi aiškos klinikinės naudos (žr. 4.4 skyrių).

Gyvųjų vakcinų skirti žindomiems kūdikiams, kurių motinos vartoja infliksimabo, nerekomenduojama, nebent infliksimabo koncentracija kūdikio serume yra neaptinkamo lygmens (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).

Rekomenduojama Zessly vartojimo metu infekcinės kilmės vaistinių medžiagų neskirti (žr. 4.4 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys

Kad išvengtų nėštumo, vaisingo amžiaus moterys privalo įvertinti būtinybę taikyti tinkamą kontracepciją gydymo metu ir bent 6 mėnesius po paskutinės Zessly infuzijos.

Nėštumas

Prospektyviniai vidutinio nėštumų skaičiaus duomenys padažnėjusių naujagimių apsigimimų nerodo. Šių įvertintų nėštumų metu moterys vartojo infliksimabą (maždaug 1 100 – pirmąjį trimestrą), kūdikių gimė gyvi, baigtys žinomos.

Šiaurės Europoje atlikto stebėjimo tyrimo duomenimis, 270 nėščiųjų vartojus infliksimabą kartu su imunomodulatoriais ar kortikosteroidais arba be jų, padidėjo šios rizikos: daryti cezario pjūvį

(OR = 1,50; 95 % PI – nuo 1,14 iki 1,96; p = 0,0032), priešlaikinio gimdymo (OR = 1,48, 95 % PI – nuo 1,05 iki 2,09, p = 0,024), mažo gestacinio amžiaus (OR = 2,79; 95 % PI – nuo 1,54 iki 5,04; p = 0,0007) ir mažo svorio gimstant (OR = 2,03; 95 % PI – nuo 1,41 iki 2,94; p = 0,0002), palyginus su atitinkama rizika 6 460 nėščiųjų vartojus vien imunomoduliatorių ir (arba) kortikosteroidų. Galima infliksimabo ir (arba) pagrindinės ligos sunkumo įtaka nežinoma.

Infliksimabas, vartojamas nėštumo laikotarpiu, gali paveikti normalų naujagimio imuninį atsaką, nes jis slopina NNF_α . Tiriant analogiškų antikūnų, kurie pasirinktinai slopina pelių NNF_α funkcinį aktyvumą, toksinį poveikį pelių vystymuisi, nepastebėta toksinio poveikio motinai, embriotoksinio ar teratogeninio poveikio (žr. 5.3 skyrių).

Klinikinės patirties yra nedaug. Nėštumo laikotarpiu infliksimabas vartotinas tik kai neabejotinai būtina.

Infliksimabo patenka per placentą ir randama kūdikių serume iki 12 mėnesių po gimimo. Po intrauterinės ekspozicijos infliksimabu tokiems kūdikiams infekcijos pavojus gali būti didesnis, įskaitant sunkią išplitusią infekciją, galinčią baigtis mirtimi. Kūdikių, kuriuos motinos išsčiose paveikė infliksimabas, nerekomenduojama skiepyti gyvomis vakcinomis (pvz., BCG) 12 mėnesių po gimimo (žr. 4.4 ir 4.5 skyrius). Jeigu infliksimabo koncentracija kūdikių serume yra neaptinkamo lygmens arba infliksimabo buvo skiriama tik pirmuoju nėštumo trimestru, galima apsvarstyti skiepavimo gyvosiomis vakcinomis poreikį ir ankstesniu laikotarpiu, jeigu konkrečiam kūdikiui tikimasi aiškos klinikinės naudos. Be to, pastebėta agranulocitozės atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Žindymas

Nedaug literatūros šaltiniuose paskelbtų duomenų rodo, kad motinos piene aptinkamas nedidelis infliksimabo kiekis, o jo koncentracija piene siekia iki 5 % motinos serume susidarančios koncentracijos. Infliksimabo taip pat buvo aptikta jo vartojusių motinų žindytų kūdikių serume. Kadangi infliksimabas didžia dalimi suskaidomas virškinimo trakte, tikėtina, kad sisteminė ekspozicija žindomų kūdikių organizmuose bus nedidelė, tačiau gyvųjų vakcinų skirti žindomiems kūdikiams, kai jų motinos vartoja infliksimabo, nerekomenduojama, nebent infliksimabo koncentracija kūdikių serume yra neaptinkamo lygmens. Žindymo laikotarpiu infliksimabo vartojimą galima apsvarstyti.

Vaisingumas

Nėra pakankamai ikiklinikinių duomenų, kad būtų galima daryti išvadas apie infliksimabo poveikį vaisingumui ir bendrai reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Zessly gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pavartojus infliksimabo, gali pradėti svaigti galva (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo pobūdžio santrauka

Klinikinių tyrimų metu dažniausiai pastebėta nepageidaujama reakcija į vaistą (NRV), pasireiškusį 25,3 % infliksimabu gydytų pacientų, lyginant su 16,5 % kontrolinės grupės pacientų, buvo viršutinės kvėpavimo trakto dalies infekcija. Sunkiausios su NNF blokatorių vartojimu susijusios NRV, pastebėtos gydant infliksimabu, buvo HBV reaktyvacija, stazinis širdies nepakankamumas (SŠN), sunkios infekcijos (įskaitant sepsį, oportunistines infekcijas ir tuberkuliozę), seruminė liga (vėlyvos padidėjusio jautrumo reakcijos), hematologinės reakcijos, sisteminė raudonoji vilkligė ar į vilkligę panašus sindromas, demielinizuojantys sutrikimai, kepenų ir tulžies latako reiškiniai, limfoma, HSTLL, leukemija, Merkel ląstelių karcinoma, melanoma, vaikų piktybiniai navikai, sarkoidozė/ į

sarkoidinę panaši reakcija, žarnų ar perianalinis abscesas (sergantiesiems Krono liga) bei sunkios reakcijos į infuziją (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

1 lentelėje išvardytos NRV yra paremtos klinikinių tyrimų patirtimi arba, apie kurias buvo pranešta po vaisto patekimo į rinką (dalis šių nepageidaujamų reakcijų baigėsi mirtimi). Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemas ir dažnį, naudojant tokias kategorijas: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė

Nepageidaujamas poveikis, pastebėtas klinikinių tyrimų metu ir po vaisto patekimo į rinką

<i>Infekcijos ir infestacijos</i>	
Labai dažnas:	Virusinė infekcija (pvz., gripas, <i>herpes</i> viruso infekcija).
Dažnas:	Bakterinės infekcijos (pvz., sepsis, celiulitas, abscesas).
Nedažnas:	Tuberkuliozė, grybelinės infekcijos (pvz., kandidozė, onichomikozė).
Retas:	Meningitas, oportunistinės infekcijos (tokios kaip invazinės grybelinės infekcijos (pneumocistozė, histoplazmozė, aspergiliozė, kokcidioidomikozė, kriptokokozė, blastomikozė), bakterinės infekcijos (atipinių mikobakterijų, listeriozė, salmoneliozė), ir virusinės infekcijos (citomegalo viruso infekcija), parazitinės infekcijos, hepatito B atsinaujinimas.
Dažnis nežinomas	Vakcinoje esančio sukėlėjo infekcijos pasireiškimas (po intrauterinės ekspozicijos infliksimabu)*.
<i>Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)</i>	
Retas:	Limfoma, ne Hodžkino limfoma, Hodžkino liga, leukemija, melanoma, gimdos kaklelio vėžys.
Dažnis nežinomas:	Hepatospleninė T-ląstelių limfoma (pirmiausiai paaugliams ir jauniems suaugusiems vyrams, sergantiems Krono liga arba opiniu kolitu), Merkel'io ląstelių karcinoma, Kapoši sarkoma.
<i>Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai</i>	
Dažnas:	Neutropenija, leukopenija, anemija, limfadenopatija.
Nedažnas:	Trombocitopenija, limfopenija, limfocitozė.
Retas:	Agranulocitozė (įskaitant pasireiškiančią kūdikiams po intrauterinės ekspozicijos infliksimabu), trombinė trombocitopeninė purpura, pancitopenija, hemolizinė anemija, idiopatinė trombocitopeninė purpura.
<i>Imuninės sistemos sutrikimai</i>	
Dažnas:	Kvėpavimo takų alerginės reakcijos.
Nedažnas:	Anafilaksinės reakcijos, į vilkligę panašus sindromas, seruminė liga ar į seruminę ligą panaši reakcija.
Retas:	Anafilaksinis šokas, vaskulitas, į sarkoidozę panaši reakcija.
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	
Nedažnas:	Dislipidemija.
<i>Psichikos sutrikimai</i>	
Dažnas:	Depresija, nemiga.
Nedažnas:	Amnezija, sujaudinimas, suglumimas, mieguistumas, nervingumas.
Retas:	Apatija.

<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Labai dažnas:	Galvos skausmas.
Dažnas:	Galvos sukimasis, svaigulys, hipestezija, parestezija.
Nedažnas:	Traukuliai, neuropatija.
Retas:	Skersinis mielitas, centrinės nervų sistemos demielinizuojantys sutrikimai (į išsėtinę sklerozę panaši liga ar regos nervo neuritas), periferiniai demielinizuojantys sutrikimai (pvz., <i>Guillain-Barre</i> sindromas, lėtinė uždegiminė demielinizuojančioji polineuropatija ir daugiažidininė motorinė neuropatija).
Dažnis nežinomas:	Cerebrovaskuliniai (smegenų kraujagyslių) įvykiai, laiko atžvilgiu glaudžiai susiję su infuzija.
<i>Akių sutrikimai</i>	
Dažnas:	Konjunktyvitas.
Nedažnas:	Keratitis, periorbitalinė edema, miežis.
Retas:	Endoftalmitas.
Dažnis nežinomas:	Praeinantis regėjimo netekimas, pasireiškiantis infuzijos metu arba per 2 valandas po infuzijos.
<i>Širdies sutrikimai</i>	
Dažnas:	Tachikardija, palpitacijos.
Nedažnas:	Širdies nepakankamumas (pradžią ar pasunkėjimas), aritmija, alpimas, bradikardija.
Retas:	Cianozė, skystis perikardo ertmėje.
Dažnis nežinomas:	Miokardo išemija / miokardo infarktas.
<i>Kraujagyslių sutrikimai</i>	
Dažnas:	Hipotenzija, hipertenzija, dėminės kraujosruvos, karščio pylimas, kraujo priplūdimas į veidą.
Nedažnas:	Periferinė išemija, tromboflebitas, hematoma.
Retas:	Kraujotakos sutrikimas, taškinės kraujosruvos, kraujagyslių spazmas.
<i>Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai</i>	
Labai dažnas:	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija, sinusitas.
Dažnas:	Apatinių kvėpavimo takų infekcija (pvz., bronchitas, pneumonija), pasunkėjęs kvėpavimas, kraujavimas iš nosies.
Nedažnas:	Plaučių edema, bronchų spazmas, pleuritas, pleuros efuzija.
Retas:	Intersticinė plaučių liga (įskaitant greitai progresuojančią intersticinę plaučių ligą, plaučių fibrozę ir pneumonitą).
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Labai dažnas:	Pilvo skausmas, pykinimas.
Dažnas:	Kraujavimas iš virškinimo trakto, viduriavimas, dispepsija, gastroezofaginis refluksas, vidurių užkietėjimas.
Nedažnas:	Žarnos perforacija, žarnos stenozė, divertikulitas, pankreatitas, lūpos uždegimas.
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	
Dažnas:	Kepenų veiklos sutrikimai, padidėjęs kepenų transaminazių aktyvumas.
Nedažnas:	Hepatitas, hepatocitų pažeidimas, cholecistitas.
Retas:	Autoimuninis hepatitas, gelta.
Dažnis nežinomas:	Kepenų nepakankamumas.
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Dažnas:	Pirmą kartą pasireiškusi psoriazė ar psoriazės pablogėjimas, įskaitant pustulinę formą (pirmiausiai delnų ir padų), dilgėlinė, išbėrimas, niežulys, hiperhidrozė, sausa oda, grybelinis dermatitas, egzema, alopecija.

Nedažnas:	Pūslės, seborėja, rausvieji spuogai, odos papiloma, hiperkeratozė, nenormali odos pigmentacija.
Retas:	Toksinė epidermio nekrolizė, <i>Stevens-Johnson</i> sindromas, daugiaformė eritema, furunkuliozė, linijinė IgA pūslinė dermatozė (LAPD), ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė (ŪGEP), lichenoidinės reakcijos.
Dažnis nežinomas:	Dermatomiozito simptomų pablogėjimas.
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Dažnas:	Artralgija, mialgija, nugaros skausmas.
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	
Dažnas:	Šlapimo takų infekcija.
Nedažnas:	Pielonefritas.
<i>Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai</i>	
Nedažnas:	Vaginitas.
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Labai dažnas:	Dėl infuzijos atsiradusi reakcija, skausmas.
Dažnas:	Krūtinės skausmas, nuovargis, karščiavimas, reakcija injekcijos vietoje, šaltkrėtis, edema.
Nedažnas:	Sutrikęs gijimas.
Retas:	Granulominis pažeidimas.
<i>Tyrimai</i>	
Nedažnas:	Teigiamas autoantikūnų tyrimas, padidėjęs svoris ¹ .
Retas:	Pakitęs komplemento faktorius.

* įskaitant galvijų tuberkuliozę (išplitusią BCG infekciją), žr. 4.4 skyrių.

¹ visas indikacijas tiriančių klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo suaugusieji, 12-ąjį kontroliuojamojo laikotarpio mėnesį infliksimabo vartojusių tiriamųjų vidutinis svorio padidėjimas buvo 3,50 kg palyginti su 3,00 kg placebo vartojusių tiriamųjų grupėje. Tiriant uždegiminių žarnyno ligų gydymą, infliksimabo vartojusių tiriamųjų vidutinis svorio padidėjimas buvo 4,14 kg palyginti su 3,00 kg placebo vartojusių tiriamųjų grupėje, o tiriant reumatologinių ligų gydymą, infliksimabo vartojusių tiriamųjų vidutinis svorio padidėjimas buvo 3,40 kg palyginti su 3,00 kg placebo vartojusių tiriamųjų grupėje.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Dėl infuzijos atsiradusios nepageidaujamos reakcijos

Klinikiniuose tyrimuose su infuzija susijusia reakcija buvo laikomas bet koks nepageidaujamas reiškinys, atsiradęs infuzijos metu arba per 1 valandą po infuzijos. III fazės klinikinių tyrimų metu su infuzija susijusi nepageidaujama reakcija pasireiškė 18 % infliksimabu gydytų pacientų, placebo grupėje – 5 % pacientų. Apibendrinant, reakcija į infuziją pasireiškė dažniau pacientams, kuriems taikyta infliksimabo monoterapija, lyginant su pacientais, vartojusiais infliksimabą kartu su kitais imunomoduliatoriais. Maždaug 3 % pacientų nutraukė gydymą dėl reakcijų, susijusių su infuzija, jiems visiems šios reakcijos išnyko gydant ar negydant vaistais. Iš infliksimabu gydytų pacientų, kuriems reakcija į infuziją pasireiškė indukcijos periodu (iki 6-osios savaitės), palaikomojo gydymo metu (nuo 7-osios iki 54-osios savaitės) reakcija į infuziją pasireiškė 27 % pacientų. Iš pacientų, kuriems indukcijos periodu reakcijų į infuziją neatsirado, palaikomojo gydymo metu reakcija į infuziją pasireiškė 9 % pacientų.

Klinikinio tyrimo su reumatoidiniu artritu sergančiais pacientais metu pirmosios 3 infuzijos būdavo sulašinamos per 2 valandas. Pacientams, kuriems sunkių reakcijų į infuziją nepasireiškė, kitos infuzijos galėjo būti sutrumpinamos ne mažiau kaip iki 40 minučių. Šio tyrimo metu šešiasdešimt šešiams procentams pacientų (686 iš 1 040) buvo skiriama mažiausiai viena sutrumpinta iki 90 minučių ar trumpesnė infuzija, o 44 % pacientų (454 iš 1 040) buvo skiriama mažiausiai viena sutrumpinta iki 60 minučių ar trumpesnė infuzija. Infliksimabu gydytiems pacientams, kuriems buvo skiriama bent

viena sutrumpinta infuzija, su infuzija susijusių reakcijų pasireiškė 15 % pacientų ir sunkių su infuzija susijusių reakcijų pasireiškė 0,4 % pacientų.

Klinikinio tyrimo su Krono liga sergančiais pacientais metu su infuzija susijusios reakcijos pasireiškė 16,6 % (27 iš 163) pacientų, kuriems taikyta monoterapija infliksimabu, 5 % (9 iš 179) pacientų, gydytų infliksimabo ir azatioprino deriniu, ir 5,6 % (9 iš 161) pacientų, kuriems taikyta monoterapija azatioprino. Viena sunki reakcija į infuziją (< 1 %) pasireiškė pacientui, kuriam buvo taikyta monoterapija infliksimabu.

Vaistinių preparatų vartojant jam esant rinkoje, yra pastebėta su infliksimabo vartojimu susijusių anafilaksinio tipo reakcijų, tokių kaip gerklų ar ryklės edema, sunkus bronchų spazmas ar traukuliai (žr. 4.4 skyrių).

Yra gauta pranešimų apie praeinančią regėjimo netekimą, pasireiškiantį infliksimabo infuzijos metu arba per 2 valandas po jos. Pastebėta miokardo išemijos, miokardo infarkto ir širdies ritmo sutrikimo reiškių (kai kada pasibaigusių mirtimi), kartais glaudžiai laiko prasme susijusių su infliksimabo infuzija. Be to, gauta pranešimų apie cerebrovaskulinius (smegenų kraujagyslių) įvykius, laiko atžvilgiu glaudžiai susijusių su infliksimabo infuzija.

Infuzijos reakcijos, pasireiškiančios kartojant gydymą infliksimabu

Klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkia psoriaze, buvo sumodeliuotas siekiant įvertinti ilgalaikio palaikomojo gydymo veiksmingumą ir saugumą lyginant su gydymo kartojimu, kai taikomas gydymo infliksimabu pradžios režimas (daugiausiai 4 infuzijos 0, 2-ą, 6-ą ir 14-ą savaites) ligai paūmėjus. Pacientams tuo pat metu kartu nebuvo skirta jokio imunitetą slopinančio gydymo. Pakartotinio gydymo grupėje 4 % (8 iš 219) pacientų pasireiškė sunkios infuzijos reakcijos lyginant su < 1 % (1 iš 222) pacientų, kuriems buvo taikomas palaikomasis gydymas. Daugiausiai sunkių infuzijos reakcijų pasireiškė antrosios infuzijos metu 2-ąją savaitę. Laikas tarp paskutinės palaikomosios dozės ir pirmosios pakartotinio gydymo dozės svyravo nuo 35 iki 231 dienos. Pasireiškę simptomai buvo ne vien dispnėja, dilgėlinė, veido edema ir hipotenzija, bet ir kiti. Visais atvejais gydymas infliksimabu buvo nutrauktas ir/arba pradėtas kitas gydymas, kol požymiai ir simptomai visiškai išnyko.

Uždelstos padidėjusio jautrumo reakcijos

Klinikinių tyrimų metu uždelstos padidėjusio jautrumo reakcijos buvo nedažnos ir pasireiškė, jei infliksimabas buvo vartotas po mažesnės nei 1 metų pertraukos. Psoriazės tyrimuose uždelstos padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškė ankstyvame gydymo etape. Pasireiškė tokie požymiai ir simptomai, kaip mialgija ir/ar artralgija su karščiavimu ir/ar bėrimu, kai kuriems pacientams pasireiškė niežulys, veido, rankų ar lūpų edema, rijimo sutrikimas, dilgėlinė, gerklės perštėjimas ir galvos skausmas.

Nėra pakankamai duomenų apie uždelstų padidėjusio jautrumo reakcijų pasireiškimą, jei infliksimabas buvo vartotas po didesnės nei 1 metų pertraukos, tačiau turimi riboti klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad uždelstų padidėjusio jautrumo reakcijų rizika didėja, ilgėjant pertraukai kai infliksimabas yra nevartojamas (žr. 4.4 skyrių).

Krono liga sergančių pacientų vienerių metų trukmės gydymo kartotinėmis infuzijomis klinikinio tyrimo duomenimis, į seruminę ligą panašios reakcijos dažnumas – 2,4 %.

Imunogeniškumas

Pacientai, kuriems susidarė antikūnų prieš infliksimabą, buvo labiau (maždaug 2-3 kartus) linkę į reakciją, susijusią su infuzija. Kartu vartojant imunosupresantus, su infuzijomis susijusių reakcijų dažnumas sumažėjo.

Klinikinių tyrimų, vartojant vienkartinės ir kartotinės infliksimabo dozes (nuo 1 iki 20 mg/kg) duomenimis, antikūnų prieš infliksimabą buvo aptikta 14 % pacientų, gydytų bet kuriais

imunosupresantais, ir 24 % pacientų, negydytų imunosupresantais. 8 % pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu ir gydytų pagal rekomenduojamą kartotinių dozių schemą su metotreksatu, atsirado antikūnų prieš infliksimabą. Psoriazinio artritu sergantiems pacientams, gydytiems 5 mg/kg infliksimabo doze kartu su metotreksatu arba be jo, minėtų antikūnų atsirado iš viso 15 % pacientų (antikūnų atsirado 4 % pacientų gydytų metotreksatu ir 26 % pacientų nuo gydymo pradžios negydytų metotreksatu). Krono liga sirgusiems pacientams, kuriems buvo paskirtas palaikomasis gydymas, antikūnų prieš infliksimabą susidarė iš viso 3,3 % pacientų, kurie vartojo imunosupresantus, ir 13,3 % pacientų, kurie imunosupresantų nevartojo. Antikūnų atsiradimo dažnis buvo 2-3 kartus didesnis pacientams, kurie gydyti epizodiškai. Dėl metodinių trūkumų neigiamas analizės rezultatas neužtikrina, kad nėra antikūnų prieš infliksimabą. Kai kurie pacientai, kurių antikūnų prieš infliksimabą titras buvo didelis, ne taip efektyviai reagavo į gydymą. Apie 28 % psoriaze sergančių ir infliksimabu kaip palaikomojo gydymo, be kartu skiriamų imunomoduliatorių, gydytų pacientų, atsirado antikūnų prieš infliksimabą (žr. 4.4 skyrių „Reakcijos į infuziją ir padidėjęs jautrumas“).

Infekcijos

Pacientams, gydomiems infliksimabu, buvo stebėta tuberkuliozės, bakterinių infekcinių ligų, įskaitant sepsį ir pneumoniją, invazinių grybelių, virusų ir kitokių oportunistinių infekcijų sukeltų ligų. Kai kurios šių infekcijų baigėsi mirtimi; oportunistinės infekcijos, apie kurias pranešama dažniausiai, o jų sukeltas mirtingumas > 5 %, yra pneumocistozė, kandidozė, listeriozė ir aspergiliozė (žr. 4.4 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu infliksimabu gydytų pacientų grupėje 36 % buvo gydyti dėl infekcijos, o placebo grupėje – 25 % tiriamųjų.

Reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų metu, sunkių infekcijų, įskaitant pneumoniją, pasireiškė dažniau tarp infliksimabu ir metotreksatu gydomų pacientų, lyginant su vien tik metotreksatu gydomais pacientais, ypač gydytiems 6 mg/kg ar didesnėmis dozėmis (žr. 4.4 skyrių).

Po vaisto registracijos gautų spontaniinių pranešimų duomenimis, infekcijos yra dažniausia sunki nepageidaujama reakcija. Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi. Beveik 50 % mirčių susijusios su infekcijomis. Yra pranešimų apie tuberkuliozę, kartais pasibaigusią mirtimi, įskaitant miliarinę tuberkuliozę ir ne plaučių tuberkuliozės atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Piktybiniai navikai ir limfoproliferaciniai sutrikimai

Klinikiniuose tyrimuose su infliksimabu, kurių metu buvo gydyta 5 780 pacientų ir kurie apėmė 5 494 suminius pacientų gyvenimo metus, pasitaikė 5 limfomos ir 26 limfomoms nepriklausančių piktybinių ligų atvejai, lyginant su limfomos atvejų nebuvimu ir 1 limfomoms nepriklausančių piktybinių ligų atveju 1 600 pacientų placebo grupėje per 941 suminius pacientų gyvenimo metus.

Po infliksimabo klinikinių tyrimų buvo ilgalaikis, trukęs iki 5-erių metų, preparato saugumo stebėjimas, apėmęs 6 234 suminius pacientų gyvenimo metus (3 210 pacientų), kurio metu nustatyti 5 limfomos ir 38 limfomoms nepriklausančių piktybinių navikų atvejai.

Be to, piktybinių navikų, įskaitant limfomą, atvejai taip pat buvo pastebėti vaistui jau esant rinkoje (žr. 4.4 skyrių).

Žvalgomajame klinikiniame tyrime, į kurį buvo įtraukti vidutinio sunkumo ar sunkia LOPL sergantys pacientai, teberūkantys ar anksčiau rūkę asmenys, 157 suaugę pacientai buvo gydomi infliksimabo dozėmis, panašiomis į tas, kurios vartojamos reumatoidiniam artritui ar Krono ligai gydyti. Devyniems iš šių pacientų atsirado piktybinių navikų, įskaitant 1 limfomą. Stebėjimo trukmės mediana buvo 0,8 metai (naujų atvejų dažnumas 5,7 % [95 % CI 2,65 % – 10,6 %]). Buvo pranešta apie vieną piktybinį naviką tarp 77 kontrolinės grupės pacientų (stebėjimo trukmės mediana buvo iki 0,8 metų; naujų atvejų dažnumas 1,3 % [95 % CI 0,03 % – 7,0 %]). Didžioji dauguma piktybinių navikų buvo plaučių ar galvos ir kaklo piktybiniai navikai.

Populiacija paremtas retrospektyvinis kohortų tyrimas nustatė, kad gimdos kaklelio vėžio dažnis yra didesnis reumatoidiniu artritu sergančioms ir infliksimabu gydomoms moterims, lyginant su biologiniais vaistinais preparatais negydytomis pacientėmis ar bendrąja populiacija, įskaitant vyresnes nei 60 metų amžiaus moteris (žr. 4.4 skyrių).

Po vaistinio preparato patekimo į rinką taip pat buvo nustatyta hepatospleninės T ląstelių limfomos atvejų infliksimabu gydytiems pacientams, kurių didžioji dalis sirgo Krono liga ar opinio kolitu, o dauguma jų buvo paaugliai arba jauni suaugę vyrai (žr. 4.4 skyrių).

Širdies nepakankamumas

Atliekant II fazės klinikinius tyrimus, kuriais buvo siekiama įvertinti infliksimabo vartojimą esant SŠN, pastebėtas didesnis infliksimabu gydytų pacientų mirštamumas nuo pasunkėjusio širdies nepakankamumo, ypač tų, kurie buvo gydyti didesne – 10 mg/kg – doze (t. y. dvigubai didesne nei didžiausia patvirtinta dozė). Šiame tyrime 150 pacientų, kuriems buvo diagnozuotas NYHA III-IV laipsnio SŠN (kairiojo skilvelio išmetimo frakcija $\leq 35\%$), gavo 3 infliksimabo infuzijas po 5 mg/kg, 10 mg/kg arba placebo 6 savaičių laikotarpiu. Iki 38 savaitės mirė 9 iš 101 paciento, gydyto infliksimabu (du – 5 mg/kg ir septyni – 10 mg/kg), o grupėje, gydytoje placebo, mirė 1 iš 49 pacientų.

Po vaisto registracijos gauta pranešimų, kad infliksimabo vartojantiems pacientams sustiprėjo širdies nepakankamumas, nepakankamumą skatinantys veiksniai buvo aiškūs arba ne. Taip pat po vaisto registracijos buvo pranešta apie naujai atsiradusio širdies nepakankamumo atvejus, įskaitant širdies nepakankamumą pacientams, kurie anksčiau nesirgo širdies ir kraujagyslių sistemos liga. Kai kurie šių pacientų buvo jaunesni nei 50 metų amžiaus.

Poveikis kepenims ir tulžies sistemai

Klinikinių tyrimų metu, infliksimabą vartojantiems pacientams buvo stebėtas nedidelis ar vidutinis ALT ir AST padidėjimas, kuris neperėjo į didelį kepenų pažeidimą. Stebėtas ALT padidėjimas ≥ 5 kartus už aukščiausią normos ribą (ANR) (2 lentelę). Aminotransferazių padidėjimas (dažniau ALT nei AST) buvo stebėtas dažniau tiems pacientams, kurie naudojo infliksimabą, nei kontrolinei grupei; abiem atvejais, kai infliksimabas buvo vartojamas monoterapijai bei derinyje su kitais imuninę sistemą slopinančiais medikamentais. Daugeliu atvejų aminotransferazių padidėjimas buvo laikinas; tačiau nedidelei grupei pacientų padidėjimas truko ilgiau. Apskritai pacientams ALT ir AST padidėjimas buvo asimptominis, jis sumažėdavo ar išnykdavo tęsiant ar nutraukus gydymą infliksimabu, ar modifikavus gretutinį gydymą. Vaistinį preparatą pateikus į rinką, infliksimabo vartojantiems pacientams buvo stebėta gelta ir hepatitas, kartais turintis autoimuninio hepatito požymių (žr. 4.4 skyrių).

2 lentelė

Klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų su padidėjusiu ALT aktyvumu proporcijos

Indikacija	Pacientų skaičius ³		Stebėjimo trukmės mediana (sav.) ⁴		$\geq 3 \times \text{ANR}$		$\geq 5 \times \text{ANR}$	
	Placebas	Infliksimabas	Placebas	Infliksimabas	Placebas	Infliksimabas	Placebas	Infliksimabas
Reumatoidinis artritas ¹	375	1 087	58,1	58,3	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Krono liga ²	324	1 034	53,7	54,0	2,2 %	4,9 %	0,0 %	1,5 %
Vaikų Krono liga	n.d.	139	n.d.	53,0	n.d.	4,4 %	n.d.	1,5 %
Opinis kolitas	242	482	30,1	30,8	1,2 %	2,5 %	0,4 %	0,6 %
Vaikų opinis kolitas	n.d.	60	n.d.	49,4	<u>n.d.</u>	6,7 %	<u>n.d.</u>	1,7 %
Ankilozinis spondilitas	76	275	24,1	101,9	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %
Psoriazinis artritas	98	191	18,1	39,1	0,0 %	6,8 %	0,0 %	2,1 %

Paprastoji psoriazė	281	1175	16,1	50,1	0,4 %	7,7 %	0,0 %	3,4 %
---------------------	-----	------	------	------	-------	-------	-------	-------

- ¹ Placebo grupės pacientai vartojo metotreksato, o infliksimabo grupės pacientai – infliksimabo ir metotreksato.
- ² Placebo grupės pacientai dviejuose III fazės Krono ligos tyrimuose tyrimo pradžioje vartojo pradinę 5 mg/kg infliksimabo dozę ir palaikomosios fazės metu placebo. Pacientai, kurie palaikomosios fazės metu buvo atsitiktinai atrinkti į placebo grupę ir vėliau perėjo į infliksimabo, ALT analizėje skaičiuojami kaip buvę infliksimabo grupėje. IIIb fazės klinikinio tyrimo su Krono liga sergančiais pacientais metu placebo grupės pacientai kaip veiklų kontrolinį vaistinį preparatą vartojo azatioprino 2,5 mg/kg per parą doze kartu su infliksimabą atitinkančio placebo infuzija.
- ³ Pacientų, kuriems buvo tirtas ALT, skaičius.
- ⁴ Skaičiuotas tik gydytų pacientų stebėjimo trukmės mediana.

Antinukleariniai antikūnai (ANA) ar antikūnai prieš dvigrandę DNR (anti-dgDNR)

Klinikinių tyrimų metu maždaug pusei infliksimabu gydytų pacientų, kuriems prieš gydymą ANA nebuvo, šių antikūnų atsirado, lyginant su maždaug viena penktąja placebo grupės pacientų. Anti-dgDNR antikūnų buvo naujai aptikta vidutiniškai 17 % infliksimabu gydytų pacientų ir 0 % placebo gydytų pacientų. Paskutiniosios analizės metu anti-dgDNR antikūnų išliko 57 % pacientų, kuriems šių antikūnų buvo atsiradę gydant infliksimabu. Tačiau, pranešimai apie vilkligės ir į vilkligę panašius sindromus išlieka nedažni (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Pacientai, sergantys jaunatviniu reumatoidiniu artritu

Klinikinio tyrimo metu 120 pacientų (nuo 4 iki 17 metų amžiaus), sergančių jaunatviniu (juveniliniu) reumatoidiniu artritu, vartojo infliksimabo, nežiūrint gydymo metotreksatu. Pacientams buvo skiriamos 3 pradinės 3 mg/kg arba 6 mg/kg infliksimabo dozės (0, 2 ir 6 savaitę, arba, atitinkamai, 14, 16 ir 20 savaitę), o vėliau skirtas palaikomasis gydymas kas 8 savaites, kartu paskyrus metotreksato.

Dėl infuzijos atsiradusios reakcijos

35 % jaunatviniu (juveniliniu) reumatoidiniu artritu sergančių pacientų ir gydytų 3 mg/kg doze, nustatyta su infuzija susijusių reakcijų, lyginant su 17,5 % pacientų, gydytų 6 mg/kg doze. 4 iš 60 pacientų, gydytų 3 mg/kg infliksimabo doze, nustatyta sunkių su infuzija susijusių reakcijų ir 3 pacientams nustatytos galimos anafilaksinės reakcijos (iš kurių 2 buvo tarp pacientų, kuriems nustatyta sunkių su infuzija susijusių reakcijų). 2 iš 57 pacientų, gydytų 6 mg/kg doze, nustatyta sunkių su infuzija susijusių reakcijų, iš kurių vienam nustatyta galima anafilaksinė reakcija (žr. 4.4 skyrių).

Imunogeniškumas

Antikūnų prieš infliksimabą buvo aptikta 38 % pacientų, gydytų 3 mg/kg doze, lyginant su 12 % pacientų, gydytų 6 mg/kg doze. Antikūnų titrai grupėje, gydytoje 3 mg/kg doze, buvo pastebimai didesni, nei grupėje, gydytoje 6 mg/kg doze.

Infekcijos

Infekcinių ligų stebėta 68 % (41 iš 60) vaikų, ilgiau nei 52 savaites gydytų 3 mg/kg doze, 65 % (35 iš 57) vaikų, ilgiau nei 38 savaites gydytų 6 mg/kg infliksimabo doze, ir 47 % (28 iš 60) vaikų, ilgiau nei 14 savaitę vartojusių placebo (žr. 4.4 skyrių).

Vaikai, sergantys Krono liga

Krono liga sergantiems vaikams ir paaugliams (žr. 5.1 skyrių) dažniau nei Krono liga sergantiems suaugusiems nustatyta šių nepageidaujamų reakcijų: anemija (10,7 %), kraujas išmatose (9,7 %), leukopenija (8,7 %), veido ir kaklo paraudimas (8,7 %), virusinė infekcija (7,8 %), neutropenija (6,8 %), bakterinė infekcija (5,8 %) ir kvėpavimo takų alerginės reakcijos (5,8 %). Be to, gauta pranešimų apie pasireiškusius kaulų lūžių (6,8 %) atvejus, tačiau priežastinis ryšys su vaistinio preparato vartojimu nebuvo nustatytas. Kitos ypatingos aplinkybės aptariamos toliau.

Dėl infuzijos atsiradusios reakcijos

Tyrimo su Krono liga sergančiais vaikais duomenimis, 17,5 % atsitiktiniu būdu į grupes suskirstytų pacientų patyrė 1 ar daugiau su infuzija susijusių reakcijų. Sunkių su infuzija susijusių reakcijų nebuvo, o 2 asmenys tyrimo su Krono liga sergančiais vaikais metu patyrė nesunkių anafilaksinį reakcijų.

Imunogeniškumas

Antikūnų prieš infliksimabą buvo aptikta 3 (2,9 %) vaikams ir paaugliams.

Infekcijos

Tyrimo su Krono liga sergančiais vaikais infekcijų nustatyta 56,3 % atsitiktiniu būdu į grupes suskirstytų pacientų, gydytų infliksimabu. Infekcijos buvo dažnesnės tiriamiesiems, kuriems vaistinio preparato buvo infuzuojama kas 8 savaites, palyginti su tais, kuriems vaistinio preparato buvo infuzuojama kas 12 savaičių (atitinkamai 73,6 % ir 38,0 %), o sunkios infekcijos diagnozuotos 3 asmenims, kuriems palaikomojo gydymo metu vaistinio preparato buvo infuzuojama kas 8 savaites, ir 4 asmenims, kuriems vaistinio preparato buvo infuzuojama kas 12 savaičių. Dažniausiai buvo diagnozuojama viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir faringitas, o dažniausiai diagnozuojama sunki infekcija – abscesas. Buvo nustatyti trys pneumonijos (1 sunkus) ir 2 juosiančiosios pūslelinės (abu nesunkūs) atvejai.

Vaikai, sergantys opiniu kolitu

Apibendrinant, klinikinio tyrimo su opiniu kolitu sirgusiais vaikais metu pastebėtos nepageidaujamos reakcijos iš esmės atitiko pastebėtąsias klinikiniuose tyrimuose su suaugusiais opiniu kolitu sirgusiais pacientais. Tyrimo su opiniu kolitu sirgusiais vaikais dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo viršutinių kvėpavimo takų infekcija, faringitas, pilvo skausmas, karščiavimas ir galvos skausmas. Dažniausias nepageidaujamas reiškinys buvo opinio kolito pablogėjimas, kuris buvo dažnesnis pacientams, kuriems vaistinio preparato buvo infuzuojama kas 12 savaičių, lyginant su pacientais, kuriems vaistinio preparato buvo infuzuojama kas 8 savaites.

Dėl infuzijos atsiradusios reakcijos

Apibendrinant, 8 (13,3 %) iš 60 gydytų pacientų pasireiškė viena ar daugiau dėl infuzijos atsiradusių reakcijų, iš jų 4 iš 22 (18,2 %) 8 savaičių trukmės ir 3 iš 23 (13,0 %) 12 savaičių trukmės palaikomojo gydymo grupėse. Sunkių infuzijos vietos reakcijų nepastebėta. Visos infuzijos vietos reakcijos buvo nesunkios ar vidutinio sunkumo.

Imunogeniškumas

Iki 54-osios savaitės antikūnų prieš infliksimabą buvo aptikta 4 (7,7 %) pacientams.

Infekcijos

31 (51,7 %) iš 60 klinikiname tyrimo su opiniu kolitu sirgusiais vaikais gydytų pacientų buvo nustatytos infekcijos, o 22 (36,7 %) reikėjo gydyti geriamaisiais ar parenteraliais antimikrobiniais vaistiniais preparatais. Pacientų, kuriems pasireiškė infekcijos, dalis tyrimo su opiniu kolitu sirgusiais vaikais buvo panaši į klinikiname tyrimo su Krono liga sirgusiais vaikais, tačiau didesnė, nei

klinikiniuose tyrimuose su opiniu kolitu sirgusiais suaugusiais. Bendrasis infekcijų dažnis tyrime su opiniu kolitu sirgusiais vaikais buvo 13 iš 22 (59 %) kiekvienoje 8 savaitių trukmės palaikomojo gydymo tyrimo grupėje ir 14 iš 23 (60,9 %) kiekvienoje 12 savaitių trukmės palaikomojo gydymo tyrimo grupėje. Viršutinių kvėpavimo takų infekcija (7 iš 60 (12 %) ir faringitas (5 iš 60 (8 %) buvo dažniausiai pastebėtos kvėpavimo sistemos infekcijos. Sunkios infekcijos buvo pastebėtos 12 % (7 iš 60) visų gydytų pacientų.

Šiame tyrime dalyvavusių pacientų daugiau buvo nuo 12 iki 17 metų amžiaus grupėje, nei nuo 6 iki 11 metų amžiaus grupėje (45 iš 60 (75,0 %), lyginant su 15 iš 60 (25,0 %)). Nors ir pacientų skaičius kiekviename pogrupyje buvo per mažas, kad būtų galima priėti galutinės išvados dėl amžiaus įtakos nepageidaujamiems reiškiniams, tačiau pacientų, kuriems pasireiškė sunkūs nepageidaujami reiškiniai arba kuriems dėl nepageidaujamo poveikio gydymą reikėjo nutraukti, dalis buvo didesnė jaunesniųjų amžiaus grupėje, negu vyresniųjų amžiaus grupėje. Be to, nors ir pacientų, kuriems pasireiškė infekcijos, dalis taip pat buvo didesnė jaunesniųjų amžiaus grupėje, tačiau sunkių infekcijų dalis abiejose amžiaus grupėse buvo panaši. Bendros nepageidaujamų reiškinių ir infuzijos vietos reakcijų proporcijos nuo 6 iki 11 metų ir nuo 12 iki 17 metų amžiaus grupėse buvo panašios.

Vartojimo patirtis po vaistinio preparato registracijos

Po vaistinio preparato registracijos spontaniškai pranešta apie vaikams ir paaugliams, vartojantiems infliksimabą, pasireiškusias sunkias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant piktybinius navikus, tarp jų – hepatosplenines T ląstelių limfomas, trumpalaikius kepenų fermentų sutrikimus, į raudonąją vilkligę panašų sindromą ir teigiamas autoantikūnų reakcijas (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Papildoma informacija apie specialių grupių pacientus

Senyvi asmenys

Reumatoidinio artrito klinikinių tyrimų metu gydant infliksimabo ir metotreksato deriniu sunkios infekcijos pasireiškė dažniau 65 metų ir vyresniems pacientams (11,3 %), lyginant su jaunesniais kaip 65 metų pacientais (4,6 %). Gydant vien tik metotreksatu, 65 metų ir vyresnių pacientų grupėje sunkių infekcijų dažnis buvo 5,2 %, o jaunesnių nei 65 metų - 2,7 % (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.**

4.9 Perdozavimas

Pranešimų apie perdozavimą negauta. Vienkartinė, ne didesnė kaip 20 mg/kg, infliksimabo dozė nesukėlė toksinio poveikio.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, naviko nekrozės faktoriaus alfa (NNF_α) inhibitoriai, ATC kodas: L04AB02.

Zessly yra panašus biologinis vaistinis preparatas. Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Veikimo mechanizmas

Infliksimabas – tai chimeriniai žmogaus ir pelės monokloniniai antikūnai, kurie labai specifiškai jungiasi prie tirpių ir transmembraninių NNF_α formų, bet nesijungia prie limfotoksino α (NNF_β).

Farmakodinaminis poveikis

Infliksimabas slopina funkcinį NNF_α aktyvumą daugelyje biologinių tyrimų *in vitro*. Infliksimabas sustabdė transgeninių pelių poliartrito, atsirandančio dėl konstitucinės žmogaus NNF_α raiškos, vystymąsi, o vartojamas po to, kai ligos simptomai prasidėjo, jis padėjo užgydyti sąnarių erozijas. *In vivo* infliksimabas greitai sudaro stabilų kompleksą su žmogaus NNF_α . Dėl šio proceso NNF_α praranda biologinį aktyvumą.

Padidėjusios NNF_α koncentracijos esti pacientų, sergančių reumatoidiniu artritu, sąnariuose ir yra susijusios su padidėjusiu ligos aktyvumu. Infliksimabu gydant reumatoidinį artritą sumažėja tiek uždegimo ląstelių infiltracija į uždegimo vietas sąnaryje, tiek molekulių, nuo kurių priklauso ląstelių sulipimas, chemoatrakcija bei audinių irimas, raiška. Po gydymo infliksimabu sumažėja kraujo serumo interleukino 6 (IL-6) bei C reaktyviojo baltymo (CRB) koncentracija, o reumatoidiniu artritu sergantiems pacientams, kuriems sumažėjęs hemoglobino kiekis, hemoglobino koncentracija padidėja, lyginant su pradiniu lygiu. Toliau periferinio kraujo limfocitų kiekis ir jų proliferacinis atsakas į *in vitro* mitogeninę stimuliaciją pastebimai nemažėja, lyginant su negydytų pacientų ląstelėmis. Psoriaze sergantiems pacientams, gydymas infliksimabu sumažina epidermio uždegimą ir normalizavo keratinocitų diferenciaciją psoriazės židiniuose. Sergantiems psoriaziniu artritu po trumpalaikio gydymo preparatu infliksimabu, sinovijoje ir psoriazės pažeistoje odoje sumažėjo T-ląstelių ir kraujagyslių skaičius.

Histologinis storosios žarnos biopsinės medžiagos tyrimas, lyginant bandinius, paimtus prieš infliksimabo vartojimą ir 4 savaitės po to, parodė, kad žymiai sumažėjo NNF_α . Infliksimabu gydant Krono liga sergančius pacientus taip pat gerokai sumažėjo kraujo serume esančio uždegimo žymens – C-reaktyviojo baltymo (CRB). Infliksimabu gydytų pacientų periferinio kraujo bendrasis leukocitų skaičius pakito labai nežymiai, o limfocitų, monocitų ir neutrofilų rodikliai normalėjo. Infliksimabu gydytų pacientų periferinio kraujo vienbranduolių ląstelių (PKVL) proliferacinis atsakas į stimulą nesusilpnėjo, lyginant su negydytais pacientais, o citokinų, kuriuos gamino sužadintos PKVL, kiekis, gydant infliksimabu, iš esmės nepakito. Vienbranduolių *lamina propria* ląstelių, gautų atlikus žarnų gleivinės biopsiją, analizė parodė, kad gydant infliksimabu sumažėjo ląstelių, galinčių ekspresuoti NNF_α ir γ -interferoną. Papildomi histologiniai tyrimai įrodė, kad gydant infliksimabu sumažėja uždegimo ląstelių infiltracija į pažeistas žarnos vietas ir uždegimo žymenų šiose vietose. Gydumu infliksimabu pacientų žarnos gleivinės gijimas patvirtintas endoskopiniais tyrimais.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Suaugusieji, sergantys reumatoidiniu artritu

Infliksimabo veiksmingumas buvo įvertintas dviejų daugiacentrių atsitiktinių imčių, dvigubai aklų pagrindinių klinikinių tyrimų metu. Abejuose tyrimuose tuo pat metu buvo leidžiama vartoti nuolatinės folio rūgšties druskų dozes, geriamuosius kortikosteroidus (≤ 10 mg per parą) ir (arba) nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU).

Pagrindinės vertinamosios baigtys buvo ligos požymių ir simptomų sumažėjimas vertinant pagal Amerikos reumatologijos kolegijos kriterijus (ARK20 1 tyrime (aprašytame toliau), orientacinis žymuo ARK-N 2 tyrime (aprašytame toliau), struktūrinių sąnarių pažeidimų prevencija ir fizinės funkcijos pagerėjimas. Buvo laikoma, kad sumažėjo ligos simptomų, jei bent 20 % (ARK20) sumažėjo skausmingų ir ištinusių sąnarių skaičius ir pagerėjo būklė pagal 3 iš šių 5 kriterijų: (1) vertintojo bendrą įvertinimą, (2) paciento bendrą įvertinimą, (3) funkcionalumo/neįgalumo matavimą, (4) vizualinę skausmo analogų skalę ir (5) eritrocitų nusėdimo greitį arba C reaktyvųjų baltymą. ARK-N naudojami tie patys kriterijai kaip ARK20, apskaičiuojami pagal ištinusių sąnarių skaičiaus, skausmingų sąnarių skaičiaus pagerėjimo mažiausius procentus ir likusių 5 ARK atsako komponentų

medianą. Tiek rankų, tiek kojų sąnarių struktūros pakitimai (erozijos, sąnario ertmės susiaurėjimas) buvo vertinami pagal pokytį nuo pradinio lygio Van der Heijde modifikuotoje Sharp skalėje (0-440). Sveikatos įvertinimo klausimynas (SĮK; skalė – nuo 0 iki 3) buvo naudojamas siekiant įvertinti vidutinį pacientų fizinės funkcijos pokytį nuo pradinio lygio per laiko vienetą.

1 tyrimas vertino atsaką 30, 54 ir 102 savaitę tyrimo, atliktame placebo kontrolėje su 428 pacientais, sergančiais aktyviu reumatoidiniu artritu, nežiūrint gydymo metotreksatu. Apie 50 % pacientų buvo priskirti III funkinei klasei. Pacientai gavo placebą, 3 mg/kg ar 10 mg/kg infliksimabo 0, 2 ir 6 savaitę ir vėliau kas 4 ar 8 savaitę. Visi pacientai gavo stabilias metotreksato dozes (mediana 15 mg per savaitę) 6 mėnesius iki patenkant į tyrimą ir toliau viso tyrimo metu.

54 savaitės rezultatai (ARK20, bendra Van der Heijde – modifikuota Sharp skalė ir SĮK) parodyti 3 lentelėje. Stipresnis klinikinis atsakas (ARK50 ir ARK70) buvo pastebėtas visose infliksimabu gydytose grupėse 30 ir 54 savaitę, lyginant su vien metotreksatu gydyta grupe.

Struktūrinių sąnarių pakitimų (erozijos, sąnario ertmės susiaurėjimas) progresavimas sulėtėjo 54 savaitę visose infliksimabu gydytose grupėse (3 lentelė).

Poveikis, pastebėtas 54 savaitę, išliko iki 102 savaitės. Kadangi gydymas buvo nutrauktas daugeliui pacientų, negalima nustatyti poveikio skirtumo tarp grupių, gydytų infliksimabu ir vien tik metotreksatu.

3 lentelė

Poveikis ARK20, struktūriniams sąnarių pakitimams bei fizinei funkcijai 54 savaitę, 1 tyrimas

	infliksimabas ^b					
	kontrolė ^a	3 mg/kg kas 8 sav.	3 mg/kg kas 4 sav.	10 mg/kg kas 8 sav.	10 mg/kg kas 4 sav.	Iš viso infliksimabo ^b
Pacientai su ARK20 atsaku/ištirti pacientai (%)	15/88 (17 %)	36/86 (42 %)	41/86 (48 %)	51/87 (59 %)	48/81 (59 %)	176/340 (52 %)
Bendri balai ^d (Van der Heijde – modifikuota Sharp skalė)						
Pokytis nuo pradinio lygio (mediana ± SD ^e)	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Mediana	4,0	0,5	0,1	0,5	-0,5	0,0
(interkvartilinis intervalas)	(0,5, 9,7)	(-1,5, 3,0)	(-2,5, 3,0)	(-1,5, 2,0)	(-3,0, 1,5)	(-1,8, 2,0)
Pacientai, kuriems nepastebėta pablogėjimo/ ištirti pacientai (%) ^c	13/64 (20 %)	34/71 (48 %)	35/71 (49 %)	37/77 (48 %)	44/66 (67 %)	150/285 (53 %)
SĮK pokyčiai nuo pradinio lygio per laiką ^e (vertinti pacientai)	87	86	85	87	81	339
Vidurkis ± SD	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

^a kontrolė – visi pacientai sirgo aktyviu reumatoidiniu artritu, nors prieš dalyvaudami klinikiniame tyrimo 6 mėnesius gavo stabilias metotreksato dozes. Tyrimo metu jie ir toliau gavo stabilias dozes. Kartu buvo leidžiama nuolat vartoti stabilias geriamųjų kortikosteroidų dozes (≤ 10 mg per parą) ir (arba) NVNU bei papildomai folio rūgšties druskos;

^b visos infliksimabo dozės skiriamos kartu su metotreksatu ir folio rūgšties druska, kai kuriems – kortikosteroidai ir/ar NVNU;

^c $p < 0,001$ kiekvienoje infliksimabu gydytoje grupėje, lyginant su kontrole;

^d didesnės reikšmės rodo didesnę sąnarių pažeidimą;

^e SĮK – sveikatos įvertinimo klausimynas; didesnės reikšmės rodo mažesnę neįgalumą.

2 tyrimo metu buvo nustatytas 1 004 anksčiau metotreksatu negydytų pacientų, sergančių ankstyvu (ligos trukmė ≤ 3 metai, mediana - 0,6 metai) aktyviu reumatoidiniu artritu (sąnarių patinimo ir skausmo reikšmių mediana atitinkamai 19 ir 31) atsakas per 54 savaites. Visi pacientai gavo metotreksato (per 8 savaites optimaliai parinkto iki 20 mg per savaitę) ir arba placebo, arba 3 mg/kg ar 6 mg/kg infliksimabo 0, 2, ir 6 savaitę bei paskui kas 8 savaites. 4 lentelėje parodyti 54 savaitės rezultatai.

Po 54 gydymo savaitių abiejų metotreksato kartu su infliksimabu dozių rezultatai sąlygojo statistiškai patikimą reikšmingesnį požymių bei simptomų pagerėjimą lyginant su vienu metotreksatu, skaičiuojant pagal pacientų, pasiekusių ARK 20, 50 ir 70 atsakus, santykinę dalį.

2 tyrimo metu daugiau nei 90 % pacientų buvo atlikti du vertinamieji rentgenologiniai tyrimai. Lyginant su gavusių vien tik metotreksatą pacientų grupę, infliksimabą kartu su metotreksatu gavusiųjų grupėje 30 ir 54 savaitę buvo stebimas struktūrinių pažeidimų progresavimo sumažėjimas.

4 lentelė
Poveikis ARKn, struktūriniams sąnarių pokyčiams ir fizinei funkcijai 54 savaitę, 2 tyrimas

	Placebas su metotreksatu	Infliksimabas su metotreksatu		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Kombinuoti
Atsitiktinai atrinktų asmenų skaičius	282	359	363	722
ARK procentinis pagerėjimas				
Mediana $\pm$ SD ^a	24,8 $\pm$ 59,7	37,3 $\pm$ 52,8	42,0 $\pm$ 47,3	39,6 $\pm$ 50,1
Bendro van der Heijde modifikuoto Sharp balo pokytis nuo pradinio lygio ^b				
Mediana $\pm$ SD ^a	3,70 $\pm$ 9,61	0,42 $\pm$ 5,82	0,51 $\pm$ 5,55	0,46 $\pm$ 5,68
Mediana	0,43	0,00	0,00	0,00
SĮK pokyčių mediana nuo pradinio lygio per laikotarpį nuo 30 iki 54 savaitės ^c				
Vidurkis $\pm$ SD ^d	0,68 $\pm$ 0,63	0,80 $\pm$ 0,65	0,88 $\pm$ 0,65	0,84 $\pm$ 0,65

^a $p < 0,001$, kiekvienai infliksimabu gydytai grupei, lyginant su kontrole;

^b didesnės reikšmės rodo sunkesnę sąnarių pažeidimą;

^c SĮK – sveikatos įvertinimo klausimynas; didesnės reikšmės atspindi mažesnę negalią;

^d $p = 0,030$ ir $< 0,001$ 3 mg/kg ir 6 mg/kg gydymo grupėms imtinai, lyginant su placebo ir metotreksato deriniu.

Duomenys apie dozės titravimą sergantiems reumatoidiniu artritu gauti 1 tyrimo, 2 tyrimo ir 3 tyrimo metu. 3 tyrimas yra atsitiktinių imčių, daugiacentris, dvigubai koduotas, 3 tyrimo krypčių, paralelinių grupių vaisto saugumo tyrimas. Vienoje tyrimo kryptyje (2 grupė, $n = 329$) pacientams, kuriems gydymasis poveikis nepakankamas, buvo nuspręsta titruoti, t.y. padidinti po 1,5 mg/kg nuo 3 iki 9 mg/kg, dozę. Daugumai pacientų (67 %) dozės titruoti nereikėjo. 80 % pacientų, kuriems dozė buvo titruojama, buvo pasiektas gydymasis poveikis, iš jų daugumai (64 %) užteko vieno, 1,5 mg/kg, dozės padidinimo.

Suaugusieji, sergantys Krono liga

Vidutinio sunkumo ar sunkios aktyvios Krono ligos indukcinis gydymas

Gydymo vienkartinė infliksimabo dozė veiksmingumas buvo įvertintas atsitiktinių imčių, dvigubai aklu, placebo kontroliuojamu veiksmingumo priklausomybės nuo dozės tyrimu, ištyrus 108 pacientus, sergančius aktyvia Krono liga (Krono ligos aktyvumo indeksas KLAI $\geq 220 \leq 400$). Iš šių 108 pacientų 27 buvo gydyti rekomenduojama 5 mg/kg infliksimabo dozė. Visiems šiems pacientams anksčiau skirtais įprastais gydymo būdais nebuvo pasiekta reikiamo efekto. Kartu su tiriamuoju vaistu pacientams buvo leista tęsti gydymą stabiliais įprastų vaistų dozėmis ir 92 % pacientų tęsė šį gydymą.

Pagrindinė šio tyrimo vertinamoji baigtis buvo santykinė dalis pacientų, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas, apibrėžiamas kaip 4 savaitę KLAI sumažėjimas ≥ 70 taškų lyginant su pradiniu lygiu, nepadidinus vaistinių preparatų vartojimo bei neatlikus chirurginės operacijos dėl Krono ligos. Pacientai, kuriems buvo pasiektas efektas 4 savaitę, buvo stebimi iki 12 savaičių. Antrinės šio tyrimo vertinamosios baigtys buvo 4 savaitę klinikinę remisiją pasiekusių santykinė dalis (KLAI < 150) bei klinikinis atsakas laiko atžvilgiu.

4-ąją savaitę paskyrus vienkartinę dozę 22 iš 27 (81 %) infliksimabu gydytų pacientų, vartojusių 5 mg/kg dozę, buvo pasiektas klinikinis atsakas palyginus su 4 iš 25 (16 %) pacientų, kuriems skirta placebo ($p < 0,001$). Tą pačią 4-ąją savaitę 13/27 (48 %) infliksimabu gydytiems pacientams buvo pasiekta klinikinė remisija (KLAI < 150), lyginant su 1/25 (4 %) pacientais, kuriems skirta placebo. Atsakas pastebėtas per 2 savaites, o maksimalus atsakas pasiektas 4 savaitę. Paskutinį kartą stebint pacientus 12 savaitę, 13/27 (48 %) infliksimabu gydytų pacientų efektas dar tęsėsi.

Suaugusiųjų vidutinio sunkumo ar sunkios aktyvios Krono ligos palaikomasis gydymas

Pakartotinių infliksimabo infuzijų veiksmingumas buvo tirtas vienerių metų klinikinio tyrimo metu (4 tyrimas). Iš viso 573 vidutinė ar sunkia aktyvios Krono ligos (KLAI $\geq 220 \leq 400$) forma sergantiems pacientams nulinę savaitę buvo skirta vienkartinė 5 mg/kg infuzija. 178 (30,7 %) iš 580 atrinktų pacientų sirgo sunkia ligos forma (KLAI balas > 300 ir kartu vartojo kortikosteroidų ir (arba) imunosupresantų) ir atitiko populiaciją nurodyta indikacijoje (žr. 4.1 skyrių). 2-ąją savaitę, įvertinus klinikinį atsaką, visi pacientai buvo atsitiktiniu būdu paskirti į vieną iš 3 gydymo grupių: placebo palaikomojo gydymo grupę, 5 mg/kg palaikomojo gydymo grupę ir 10 mg/kg palaikomojo gydymo grupę. Visoms 3 grupėms kartotinės infuzijos buvo atliekamos 2-ąją, 6-ąją ir paskui kas 8 savaites.

335 (58 %) iš 573 atsitiktiniu būdu suskirstytų pacientų klinikinis atsakas pasiektas 2-ąją gydymo savaitę. Šie pacientai buvo priskirti pacientų, kuriems 2-ąją savaitę pasireiškė atsakas, grupei ir įtraukti į pirminę analizę (žr. 5 lentelę). Iš pacientų, kuriems 2-ąją savaitę atsakas nepasireiškė, 32 % (26 iš 81) placebo grupėje ir 42 % (68 iš 163) infliksimabo grupėje klinikinį atsaką pasiekė 6-ąją gydymo savaitę. Vėliau pacientų, kuriems pasireiškė vėlyvas atsakas, skaičiaus skirtumo tarp grupių nebuvo.

Pagrindinės gretutinės vertinamosios baigtys buvo 30-ąją savaitę klinikinę remisiją (KLAI < 150) pasiekusių pacientų santykinė dalis ir laikas iki atsako praradimo per 54 savaites. Nuo 6-osios savaitės leista palaipsniui mažinti kortikosteroidų vartojimą.

5 lentelė

Poveikis atsako atsiradimui ir remisijos trukmei, nustatytas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ar sunkia aktyvia Krono liga, 4 tyrimo duomenys (pacientai, kuriems 2-ąją savaitę pasireiškė atsakas)

	4 tyrimas (pacientai, kuriems 2-ąją savaitę pasireiškė atsakas) Pacientų%		
	Palaikomasis gydymas placebo (n = 110)	Infliksimabas 5 mg/kg (n = 113) (p reikšmė)	Infliksimabas 10 mg/kg (n = 112) (p reikšmė)
Vidutinis laikas iki atsako praradimo vertintas iki 54-osios savaitės	19 savaičių	38 savaitės (0,002)	> 54 savaitės ($< 0,001$)
30-oji savaitė			
Klinikinis atsakas ^a	27,3	51,3 ($< 0,001$)	59,1 ($< 0,001$)
Klinikinė remisija	20,9	38,9 (0,003)	45,5 ($< 0,001$)
Remisija, nutraukus steroidų vartojimą	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)

54-oji savaitė			
Klinikinis atsakas ^a	15,5	38,1 ($< 0,001$)	47,7 ($< 0,001$)
Klinikinė remisija	13,6	28,3 (0,007)	38,4 ($< 0,001$)
Ilgalaikė remisija, nutraukus steroidų vartojimą ^b	5,7 (3 iš 53)	17,9 (10 iš 56) (0,075)	28,6 (16 iš 56) (0,002)

^a esant KLAI ≥ 25 % ir ≥ 70 balų sumažėjimui.

^b 30-ąją ir 54-ąją savaitę KLAI < 150 ir pacientai, pradžioje vartoję kortikosteroidų, turi būti nemažiau kaip 3 mėnesius iki 54-osios savaitės nutraukę kortikosteroidų vartojimą.

Nuo 14-osios savaitės pacientams, kuriems atsakas į gydymą buvo, bet vėliau klinikinis poveikis išnyko, leista pereiti į grupę, kurioje skiriama 5 mg/kg daugiau infliksimabo nei grupėje, į kurią buvo atsitiktiniu būdu atrinkti pradžioje. Aštuoniasdešimt devyniems procentams (50 iš 56) pacientų, praradusių klinikinį atsaką po 14-osios savaitės taikant palaikomąjį gydymą 5 mg/kg infliksimabo, paskyrus 10 mg/kg infliksimabo atsakas į gydymą atsinaujino.

30-ąją ir 54-ąją savaitę, lyginant gydymo infliksimabu grupes su placebo grupe, nustatytas gyvenimo kokybės matų pagerėjimas, su liga siejamų hospitalizacijų ir kortikosteroidų vartojimo sumažėjimas.

Infliksimabas vienas arba kartu su azatioprinu buvo įvertintas atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, palyginamojo su veikliu vaistiniu preparatu klinikinio tyrimo (SONIC) metu su 508 suaugusiais pacientais, sirgusiais (ligos trukmės mediana – 2,3 metų) vidutinio sunkumo arba sunkia Krono liga (KLAI ≥ 220 ir ≤ 450), kuriems nebuvo taikyta biologinė terapija ir imunosupresantai. Prieš pradėdant tyrimą 27,4 % pacientų vartojo sisteminius kortikosteroidus, 14,2 % pacientų vartojo budezonidą, o 54,3 % pacientų vartojo 5-ASA preparatus. Pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirta arba monoterapija azatioprinu, arba monoterapija infliksimabu, arba gydymas infliksimabo ir azatioprino deriniu. Infliksimabas 5 mg/kg dozėmis buvo skiriamas 0, 2, 6-ąją savaitėmis ir po to kas 8 savaites. azatioprinas buvo skiriamas 2,5 mg/kg per parą dozėmis.

Tyrimo pagrindinė vertinamoji baigtis buvo klinikinė remisija be kortikosteroidų vartojimo 26-ąją savaitę. Klinikinė remisija be kortikosteroidų vartojimo buvo nustatoma tiems pacientams, kurie pasiekė klinikinę remisiją (KLAI < 150) ir mažiausiai 3 savaites nevartojo geriamųjų sisteminių kortikosteroidų (prednizono ar jo atitikmens) arba budezonido didesnėmis kaip 6 mg per parą dozėmis. Tyrimo rezultatai pateikti 6 lentelėje. Pacientų, kuriems 26-ąją savaitę vyko gleivinės gijimas, dalis vartojusių infliksimabo ir azatioprino derinį grupėje (43,9 %; $p < 0,001$) ir infliksimabo monoterapijos grupėje (30,1 %; $p = 0,023$) buvo reikšmingai didesnė, lyginant su AZA monoterapijos grupe (16,5 %).

6 lentelė
Krono liga sergančių pacientų, kurie 26-ąją savaitę buvo pasiekę klinikinę remisiją be kortikosteroidų vartojimo, procentinė dalis

	Monoterapija azatioprinu	Monoterapija infliksimabu	Gydymas infliksimabo ir azatioprino deriniu
26-oji savaitė			
Visi atsitiktinių imčių pacientai	30,0 % (51 iš 170)	44,4 % (75 iš 169) ($p = 0,006$)*	56,8 % (96 iš 169) ($p < 0,001$)*

* P-vertės pateiktos kiekvieną infliksimabo gydymo grupę lyginant monoterapija azatioprinu.

Klinikinės remisijos be kortikosteroidų vartojimo pasiekimo tendencijos buvo panašios ir 50-ąją savaitę. Be to, gydytiems infliksimabu buvo stebėta pagerėjusi gyvenimo kokybė, matuojant *IBDQ* metodu.

Aktyvios Krono ligos, kai susidaro fistuliu, indukcinis gydymas

Infliksimabo vartojimo veiksmingumas buvo įvertintas atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamu tyrimu, kuriame dalyvavo 94 pacientai su fistulėmis, atsiradusiomis dėl Krono ligos ne

vėliau kaip prieš 3 mėnesius. Trisdešimt vienas iš šių pacientų buvo gydytas infliksimabu 5 mg/kg. Apie 93 % šių pacientų anksčiau buvo gydyti antibiotikais ar imunosupresiniais vaistais.

Kartu su tiriamuoju vaistu pacientams buvo leista tęsti gydymą stabiliomis įprastų vaistų dozėmis, ir 83 % pacientų bent vieną iš gydymų buvo tęsiamas. Pacientams buvo skirtos trys placebo arba infliksimabo dozės 0, 2-ą ir 6-tą savaitę. Pacientai stebėti iki 26 savaičių. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo santykinė dalis pacientų, kuriems pasireiškė klinikinis atsakas, apibrėžtas kaip fistulių, drenuojančių švelniai paspaudus, skaičiaus sumažėjimas ≥ 50 % lyginant su pradiniu skaičiumi, nustatytas bent dviejų apsilankymų iš eilės (su 4 savaičių pertrauka) metu, nepadidinus vaistinių preparatų vartojimo bei neatlikus chirurginės operacijos Krono ligai gydyti.

68 % (21 iš 31) 5 mg/kg infliksimabo dozėmis gydytų pacientų pasiektas klinikinis efektas, lyginant su 26 % (8 iš 31) pacientų, kuriems skirta placebo ($p = 0,002$). Vidutinis laikas iki poveikio pradžios infliksimabu gydytų pacientų grupėje buvo 2 savaitės. Vidutinė pasiekto efekto trukmė - 12 savaičių. Be to, visos fistulės užsidarė 55 % infliksimabu gydytų pacientų, lyginant su 13 % pacientų, kuriems skirta placebo ($p = 0,001$).

Aktyvios Krono ligos, kai susidaro fistulių, palaikomasis gydymas

Kartotinių infliksimabo infuzijų veiksmingumas buvo tirtas pacientams, sergantiems Krono liga, kai susidaro fistulių, vienerių metų trukmės klinikiname tyrime (5 klinikiname tyrime). Iš viso 306 pacientai gavo 3 infliksimabo dozes po 5 mg/kg 0, 2 ir 6 savaites. Iki šio tyrimo 87 % pacientų turėjo perianalinių fistulių, 14 % - abdominalinių ir 9 % - rektovaginalinių. Vidutinis KLAİ buvo 180. 14-ąją gydymo savaitę, įvertinus klinikinį atsaką, 282 pacientai buvo atsitiktiniu būdu paskirti vartoti placebo arba 5 mg/kg infliksimabą kas 8 savaites, iki 46 savaitės imtinai.

Tiriant pacientus, kuriems 14-ąją savaitę pasireiškė atsakas (195 iš 282) laikas nuo atsitiktinio paskyrimo į grupę iki atsako pradžios (žr. 7 lentelę). Po 6-osios savaitės leista palaipsniui mažinti kortikosteroidų vartojimą.

7 lentelė

Poveikis atsako rodikliams, nustatytas pacientams, sergantiems Krono liga, kai susidaro fistulių, 5 tyrimo duomenys (pacientai, kuriems 14-ąją savaitę pasireiškė atsakas)

	5 tyrimas (pacientai, kuriems 14-ąją savaitę pasireiškė atsakas)		
	Palaikomasis gydymas placebo (n = 99)	Infliksimabas (5 mg/kg) (n = 96)	p-reikšmė
Vidutinis laikas iki atsako pradžios vertintas iki 54-osios savaitės	14 savaičių	> 40 savaičių	< 0,001
54-oji savaitė			
Poveikis fistulėms (%) ^a	23,5	46,2	0,001
Visiškas fistulių išnykimas (%) ^b	19,4	36,3	0,009

^a ≥ 50 % drenuojančių fistulių sumažėjimas, lyginant su buvusių pradžioje, per ≥ 4 savaičių laikotarpį.

^b Visiškas drenuojančių fistulių nebuvimas.

Nuo 22-osios savaitės pacientai, kuriems atsakas į gydymą buvo, bet vėliau išnyko, galėjo būti pervedami aktyvaus atnaujinto gydymo taikymui, kas 8 savaites paskiriant 5 mg/kg daugiau infliksimabo nei buvo atsitiktiniu būdu paskirta tyrimo pradžioje. 57 % (12/22) pacientų, dėl poveikio fistulėms pradžios po 22-osios savaitės perėjusių iš 5 mg/kg infliksimabo grupės, atsakė į atnaujintą gydymą 10 mg/kg infliksimabu kas 8 savaites.

Vertinant santykį tarp pacientų, gydytų placebo ir infliksimabu, kuriems iki 54-osios savaitės nustatytas ilgalaikis visų fistulių užsidarymas ir tokie simptomai, kaip proktalgija, abscesas ir šlapimo

takų infekcija arba naujai atsiradusių fistulių atsiradimas gydymo metu, žymaus skirtumo tarp šių grupių nepastebėta.

Taikant palaikomąjį gydymą infliksimabu kas 8 savaites reikšmingai sumažėjo su liga siejamų hospitalizacijų ir chirurginių intervencijų, lyginant su placebo grupe. Dar daugiau – buvo stebėtas sumažėjęs kortikosteroidų vartojimas ir pagerėjusi gyvenimo kokybė.

Suaugusieji, sergantys opinio kolitu

Infliksimabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas dviejuose (6 ir 7 tyrimuose) atsitiktinių imčių, dvigubai akluose, placebo kontroliuotuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo suaugę pacientai, sergantys vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu opinio kolitu (Mayo balų nuo 6 iki 12; endoskopijos balų ≥ 2) ir nepakankamai reagavę į įprastinę terapiją [geriamuosius kortikosteroidus, aminosalicilatus ir/arba imunomodulatorius (6-merkaptopuriną, azatiopriną)]. Buvo leista kartu vartoti vienodas peroralinių aminosalicilatų, kortikosteroidų ir/arba imunomoduliatorių dozes. Tyrimuose atsitiktiniu būdu buvo parenkami pacientai, kurie gaudavo placebo, 5 mg/kg infliksimabo arba 10 mg/kg infliksimabo 0, 2, 6, 14 ir 22 savaitę, 6 tyrime taip pat 30, 38 ir 46 savaitę. Kortikosteroidų dozė buvo leidžiama mažinti po 8 savaitės.

8 lentelė

Poveikis suaugusių pacientų, sergančių vidutinio sunkumo ar sunkiu aktyviu opinio kolitu, klinikiniam atsakui, klinikinei remisijai ir gleivinės gijimui 8 ir 30 savaitę.

Jungtiniai 6 ir 7 tyrimų duomenys

	Placebas	Infliksimabo		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Jungtinė
Atsitiktinai atrinktų asmenų skaičius	244	242	242	484
Asmenų, kuriems nustatytas klinikinis atsakas arba ilgalaikis klinikinis atsakas, procentas				
Klinikinis atsakas 8 savaitę ^a	33,2 %	66,9 %	65,3 %	66,1 %
Klinikinis atsakas 30 savaitę ^a	27,9 %	49,6 %	55,4 %	52,5 %
Ilgalaikis atsakas (klinikinis atsakas ir 8, ir 30 savaitę) ^a	19,3 %	45,0 %	49,6 %	47,3 %
Asmenų, kuriems nustatyta klinikinė remisija arba ilgalaikė remisija, procentas				
Klinikinė remisija 8 savaitę ^a	10,2 %	36,4 %	29,8 %	33,1 %
Klinikinė remisija 30 savaitę ^a	13,1 %	29,8 %	36,4 %	33,1 %
Ilgalaikė remisija (remisija ir 8, ir 30 savaitę) ^a	5,3 %	19,0 %	24,4 %	21,7 %
Asmenų, kuriems nustatytas gleivinės gijimas, procentas				
Gleivinės gijimas 8 savaitę ^a	32,4 %	61,2 %	60,3 %	60,7 %
Gleivinės gijimas 30 savaitę ^a	27,5 %	48,3 %	52,9 %	50,6 %

^a $p < 0,001$, kiekvienai infliksimabu gydytai grupei, lyginant su placebo grupe.

Infliksimabo veiksmingumas 54 savaites buvo ištirtas 6 tyrimo metu. 54 savaitę, jungtinėje gydymo infliksimabu grupėje 44,9 % pacientų nustatytas klinikinis atsakas, o placebo grupėje - 19,8 % ($p < 0,001$). 54 savaitę klinikinė remisija ir gleivinės gijimas nustatytas didesnei daliai pacientų jungtinėje gydymo infliksimabu grupėje, nei placebo (atitinkamai, 34,6 %, lyginant su 16,5 % ($p < 0,001$) ir 46,1 %, lyginant su 18,2 % ($p < 0,001$). 54 savaitę pacientų dalis, kuriems nustatytas ilgalaikis atsakas ir ilgalaikė remisija, jungtinėje gydymo infliksimabu grupėje buvo didesnė nei placebo (atitinkamai, 37,9 %, lyginant su 14,0 % ($p < 0,001$) ir 20,2 %, lyginant su 6,6 % ($p < 0,001$).

Didesnė dalis pacientų jungtinėje gydymo infliksimabu grupėje galėjo nutraukti kortikosteroidų vartojimą, išsaugant klinikinę remisiją, nei placebo grupėje: 30 savaitę (22,3 %, palyginti su 7,2 %; $p < 0,001$; bendri 6 tyrimo ir 7 tyrimo duomenys) ir 54 savaitę (21 %, palyginti su 8,9 %; $p = 0,022$; 6 tyrimo duomenys).

Išanalizavus nuo tyrimų pradžios iki 54-osios savaitės gautus bendrus 6 tyrimo ir 7 tyrimo bei tęstinio tyrimo duomenis, nustatyta, kad infliksimabu gydomiems pacientams sumažėjo hospitalizacijos ir chirurginių procedūrų dėl opinio kolito dažnis. Tiriamųjų, gydytų 5 mg/kg ir 10 mg/kg infliksimabo dozėmis, grupėse hospitalizacijos dėl opinio kolito skaičius buvo reikšmingai mažesnis negu placebo grupėje (vidutinis hospitalizacijos atvejų skaičius per 100 suminių tiriamųjų metu buvo atitinkamai 21 ir 19, palyginti su 40 placebo grupėje; $p = 0,019$ ir $p = 0,007$). 5 mg/kg ar 10 mg/kg infliksimabo dozėmis gydytų pacientų grupėse chirurginių procedūrų dėl opinio kolito skaičius taip pat buvo mažesnis nei placebo grupėje (vidutinis chirurginių procedūrų atvejų skaičius per 100 suminių tiriamųjų metu buvo atitinkamai 22 ir 19, palyginti su 34; $p = 0,145$ ir $p = 0,022$).

Bendri duomenys apie pacientų, kuriems bet kada 54 savaitių laikotarpiu po pirmosios tiriamojo preparato infuzijos buvo atlikta kolektomija, santykinę dalį gauti 6 tyrimo ir 7 tyrimo bei jų tęstinio tyrimų metu. Tiriamiesiems, gydytiems 5 mg/kg kūno svorio infliksimabo doze (28 iš 242 arba 11,6 %; statistiškai nereikšminga) arba 10 mg/kg kūno svorio doze (18 iš 242 arba 7,4 %; $p = 0,011$) kolektomijos dažnis buvo mažesnis negu vartojusiems placebo (36 iš 244 arba 14,8 %).

Mažesnis kolektomijos dažnis buvo nustatytas ir kitu atsitiktinių imčių dvigubai aklų tyrimu kuriame dalyvavo hospitalizuoti vidutinio sunkumo arba sunkiu opinio kolitu sergantys pacientai ($n = 45$), kurie nereagavo į kortikosteroidus, leistus į veną, ir kuriems dėl to buvo padidėjusi kolektomijos rizika. Pacientams, kuriems buvo infuzuota viena 5 mg/kg kūno svorio infliksimabo dozė, 3 mėnesių laikotarpiu po infuzijos kolektomijos dažnis buvo reikšmingai mažesnis negu pacientams, kuriems buvo infuzuota placebo (29,2 %, palyginti su 66,7 %; $p = 0,017$).

6 tyrimo ir 7 tyrimo metu infliksimabas pagerino gyvenimo kokybę ir tai patvirtina statistiškai reikšmingas abiejų specifinių ligos įvertinimo: IBDQ ir apklausos bendra 36 punktų trumpąja forma SF-36, duomenų pagerėjimas.

Suaugusieji, sergantys ankilozinio spondilitu

Infliksimabo veiksmingumas ir saugumas vertinti dviejų daugiacentrių dvigubai aklų metodu atliktų placebo kontroliuotų 8 ir 9 tyrimų, kuriuose dalyvavo aktyviu ankilozinio spondilitu (Bath ankilozinio spondilito aktyvumo indekso (angl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* [BASDAI]) įvertinimas ≥ 4 ir nugaros skausmo įvertinimas ≥ 4 , kai skalė nuo 1 iki 10) sirgę pacientai, metu.

Pirmojo tyrimo (8 tyrimo) (3 mėnesius trukusios pirmosios šio tyrimo fazės metu taikytas dvigubai aklas metodas) metu 70 pacientų 0, 2 ir 6 savaitę vartojo 5 mg/kg kūno svorio infliksimabo dozę arba placebo (kiekvienoje grupėje buvo 35 pacientai). 12-ąją savaitę placebo vartoję pacientai pradėjo vartoti 5 mg/kg kūno svorio infliksimabo dozę kas 6 savaites iki 54 savaitės. Po pirmųjų tyrimo metų tyrimas buvo pratęstas: 53 pacientai toliau vartojo preparatą iki 102-osios savaitės (tyrimo pratęsimo metu aklas metodas nebebuvo taikomas).

Antrojo klinikinio tyrimo (9 tyrimo) metu 279 pacientai atsitiktinai parinkus 0, 2 ir 6 savaitę bei kas 6 savaites iki 24-osios savaitės vartojo arba placebo (1 grupė, $n = 78$), arba 5 mg/kg kūno svorio infliksimabo dozę (2 grupė, $n = 201$). Po to visi pacientai vartojo infliksimabo (kas 6 savaites iki 96 savaitės). 1 grupės pacientai vartojo 5 mg/kg kūno svorio infliksimabo dozę. 2 grupės pacientai, kurių BASDAI įvertinimas buvo ≥ 3 dviejų apsilankymų iš eilės metu, nuo 36 savaitės vartojo 7,5 mg/kg kūno svorio infliksimabo dozę kas 6 savaites iki 96-osios savaitės.

Antrojo klinikinio tyrimo (9 tyrimo) metu požymių ir simptomų pagerėjimas anksčiausiai pastebėtas 2-ąją savaitę. 24-ąją savaitę į gydymą reagavo (vertinant pagal ASAS 20) 15 iš 78 (19 %) placebo vartojusių pacientų ir 123 iš 201 (61 %) 5 mg/kg kūno svorio infliksimabo dozę vartojusių pacientų ($p < 0,001$). 95 antrosios grupės pacientai toliau kas 6 savaites vartojo 5 mg/kg kūno svorio dozę. 102-ąją savaitę infliksimabu toliau buvo gydoma 80 pacientų, 71 (89 %) iš jų į gydymą reagavo (vertinant pagal ASAS 20).

Pirmojo tyrimo (8 tyrimo) metu požymių ir simptomų pagerėjimas anksčiausiai pastebėtas taip pat 2-ąją savaitę. 12-ąją savaitę į gydymą reagavo (vertinant pagal BASDAI 50) 3 iš 35 (9 %) placebo vartojusių pacientų ir 20 iš 35 (57 %) 5 mg/kg kūno svorio infliksimabo dozę vartojusių pacientų ($p < 0,01$). 53 pacientai toliau kas 6 savaites vartojo 5 mg/kg kūno svorio dozę. 102-ąją savaitę infliksimabu toliau buvo gydomi 49 pacientai, 30 (61 %) iš jų į gydymą reagavo (vertinant pagal BASDAI 50).

Abiejų tyrimų metu reikšmingai pagerėjo fizinės funkcija ir gyvenimo kokybė, matuojant pagal BASFI klausimyną, bei SF-36 klausimyno fizinės būklės dalies vertinimas.

Suaugusieji, sergantys psoriaziniu artritu

Infliksimabo vartojimo veiksmingumas ir saugumas gydant aktyviu psoriaziniu artritu sergančius pacientus buvo tirtas atliekant du dvigubai koduotus, placebo kontroliuojamus, daugelyje centrų atliekamus tyrimus (10 ir 11 tyrimus).

Pirmojo klinikinio tyrimo (10 tyrimo) metu buvo tiriamas infliksimabo vartojimo veiksmingumas ir saugumas 104 pacientams, sergantiems aktyviu, daugelį sąnarių pažeidžiančiu psoriaziniu artritu. Per 16 savaičių dvigubai koduoto gydymo laikotarpį pacientai (po 52 pacientus kiekvienoje grupėje) gaudavo arba 5 mg/kg infliksimabo, arba placebo 0, 2, 6, ir 14 savaitę. Pradedant 16 savaitę, placebo gavę pacientai pradėti gydyti infliksimabu, ir visi pacientai toliau gaudavo po 5 mg/kg infliksimabo kas 8 savaites iki 46 savaitės. Po pirmų tyrimo metų 78 pacientams pratęsė dalyvavimą tyrime, kuris buvo atviras ir tęsėsi iki 98 savaičių.

Antrojo klinikinio tyrimo (11 tyrimo) metu buvo tiriamas infliksimabo vartojimo veiksmingumas ir saugumas 200 pacientų, sergančių aktyviu psoriaziniu artritu (≥ 5 patinusių sąnarių ir ≥ 5 skaudamų sąnarių). 46 % pacientų tęstas gydymas pastoviomis metotreksato dozėmis (≤ 25 mg per savaitę). 24 savaičių dvigubai koduotos fazės metu 0, 2, 6, 14 ir 22 savaitę pacientams (100 pacientų kiekvienoje grupėje) skirta 5 mg/kg infliksimabo arba placebo. 16 savaitę 47 placebo gavę pacientai, kuriems pagerėjimas palyginti su būkle prieš gydymą stebėtas < 10 % (vertinant abu kriterijus: sąnarių patinimą ir skausmingumą), buvo perkelti į indukcijos infliksimabu grupę („ankstyvas išėjimas“). 24 tyrimo savaitę visi placebo gydyti pacientai pervesti į indukcijos infliksimabu grupę. Visiems pacientams gydymas tęstas 46 savaites.

Pagrindinių 10 tyrimo ir 11 tyrimo, kuriuose dalyvavo aktyviu psoriaziniu artritu sergantys pacientai, veiksmingumo kriterijų tyrimo rezultatai pateikti 9 lentelėje.

9 lentelė
Poveikis ARK ir PPSI kriterijams, nustatytas aktyviu psoriaziniu artritu sergantiems pacientams, 10 tyrimo ir 11 tyrimo duomenys

	10 tyrimas			11 tyrimas*		
	Placebas (16 savaitė)	Infliksimabas (16 savaitė)	Infliksimabas (98 savaitė)	Placebas (24 savaitė)	Infliksimabas (24 savaitė)	Infliksimabas (54 savaitė)
Atsitiktinai atrinkti pacientai	52	52	N/D ^a	100	100	100
ARK atsakas (% pacientų)						
N	52	52	78	100	100	100
ARK 20 atsakas *	5 (10 %)	34 (65 %)	48 (62 %)	16 (16 %)	54 (54 %)	53 (53 %)
ARK 50 atsakas *	0 (0 %)	24 (46 %)	35 (45 %)	4 (4 %)	41 (41 %)	33 (33 %)
ARK 70 atsakas *	0 (0 %)	15 (29 %)	27 (35 %)	2 (2 %)	27 (27 %)	20 (20 %)
PPSI atsakas (% pacientų) ^b						
N				87	83	82

PPSI 75 atsakas **				1 (1 %)	50 (60 %)	40 (48,8 %)
--------------------	--	--	--	---------	-----------	-------------

- * Gydyti atrinktos populiacijos (angl. Intent-to-Treat, ITT) analizė, į kurią tiriamieji, kurių duomenų trūko buvo įtraukti kaip nepatyrę atsako į gydymą.
- a Į 98 savaitės 10 tyrimo duomenis įtraukti bendrai iš placebo pervesti ir infliksimabu gydyti pacientai, kurie tęsė tyrimą atviru būdu.
- b 10 tyrime remtasi pacientais, kuriems gydymo pradžioje buvo PPSI > 2,5, o 11 tyrime pacientais, kuriems gydymo pradžioje psoriazės pakenktas odos plotas sudarė > 3 % KPP.
- ** 10 tyrime PPSI 75 atsakas neįtrauktas dėl mažo tiriamųjų skaičiaus N; 11 tyrimo 24 savaitę infliksimabo poveikis skyrėsi nuo placebo: $p < 0,001$.

10 tyrimo ir 11 tyrimo metu aktyviu psoriaziniu artritu sergančių pacientų klinikinis atsakas buvo anksčiausiai pastebėtas 2 savaitę ir išliko atitinkamai iki 98 savaitės ir 54 savaitės. Veiksmingumas nustatytas infliksimabą vartojant kartu su metotreksatu arba be jo. Infliksimabu gydytų pacientų grupėje buvo stebėtas psoriazinio artrito periferinio aktyvumo požymių sumažėjimas (tokių kaip patinusių sąnarių skaičius, skausmingų/jautrių sąnarių skaičius, daktilitas ir entezopacija).

11 tyrimo metu įvertinti rentgenografiniai pokyčiai. Tyrimo pradžioje, 24-ąją ir 54-ąją savaitę visiems pacientams atliktos plaštakų ir pėdų rentgenogramos. Lyginant su placebo, gydymas infliksimabu sumažino periferinių sąnarių pažeidimo progresavimą, pagal 24-osios savaitės pagrindinės vertinamosios baigties kriterijų įvertinus bendro modifikuoto vdH-S balo pokytį nuo pradinio (vidurkis $\pm$ SD reikšmė placebo grupėje $0,82 \pm 2,62$, o infliksimabo grupėje $-0,70 \pm 2,53$, kai $p < 0,001$). Infliksimabo grupėje vidutinis bendro modifikuoto vdH-S balo pokytis ir 54-ąją savaitę liko mažesnis už 0.

Infliksimabu gydytiems pacientams buvo stebėtas reikšmingas fizinės funkcijos rodiklių pagerėjimas vertinant pagal ARK. 11 tyrimo metu taip pat buvo nustatytas reikšmingas su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pagerėjimas, tiriant bendros tyrimų skalės SF-36 fizinius ir psichinius komponentus.

Suaugusieji, sergantys psoriaze

Infliksimabo veiksmingumas buvo tiriamas dviejuose daugiacentriuose, atsitiktinių imčių, dvigubai akluose tyrimuose. Abejuose tyrimuose pacientai turėjo paprastąją psoriazę (kūno paviršiaus plotas [KPP] ≥ 10 % ir psoriazės ploto ir sunkumo indekso [PPSI] rezultatas ≥ 12 %). Abiejų tyrimų pagrindinė vertinamoji baigtis buvo procentinė pacientų, kurie nuo pradinio lygio iki 10 savaitės pasiekė ≥ 75 % PPSI pagerėjimą, dalis.

12 tyrime buvo tiriamas infliksimabo indukcinio gydymo veiksmingumas 249 pacientams, sergantiems paprastąja psoriaze, kurie anksčiau gavo PUVA ar sisteminį gydymą. Pacientai gavo arba 3, arba 5 mg/kg infliksimabo ar placebo infuzijas 0, 2 ir 6 savaitę. Pacientai su GVĮ rezultatu ≥ 3 turėjo teisę gauti to paties gydymo infuziją ir 26 savaitę.

12 tyrime, kuriame dalyvavo pacientai, sergantys paprastąja psoriaze, 10 savaitę PPSI 75 pasiekusių pacientų dalis buvo: 71,7 % 3 mg/kg infliksimabo grupėje, 87,9 % 5 mg/kg infliksimabo grupėje ir 5,9 % placebo grupėje ($p < 0,001$). 26 savaitę t. y. praėjus dvidešimčiai savaičių po paskutinės indukcinės dozės, 30 % pacientų 5 mg/kg ir 13,8 % pacientų 3 mg/kg grupėje tebeturėjo PPSI 75 atsaką. Tarp 6 ir 26 savaitės psoriazės simptomai palaipsniui atsinaujino, laiko iki ligos atkryčio mediana buvo > 20 savaičių. Nebuvo stebėta jokio atoveiksmio poveikio.

13 tyrime buvo tiriamas infliksimabo indukcinio ir palaikomojo gydymo veiksmingumas 378 pacientams, sergantiems paprastąja psoriaze. Pacientai gavo 5 mg/kg infliksimabo ar placebo infuzijas 0, 2 ir 6 savaitę, lydimas palaikomojo gydymo kas 8 savaitės iki 22 savaitės placebo grupėje ir iki 46 savaitės infliksimabo grupėje. 24 savaitę placebo grupė buvo pervesta gauti infliksimabo indukcinę terapiją (5 mg/kg), po kurios sekė palaikomasis gydymas infliksimabu (5 mg/kg). Nagų psoriazė buvo įvertinta naudojant nagų psoriazės sunkumo indeksą (NAPSI). Iki šio gydymo 71,4 % pacientų buvo gydyti PUVA, metotreksatu, ciklosporinu ar acitretinu, nors nebūtinai

buvo nereaguojantys į šį gydymą. Pagrindiniai rezultatai yra pateikiami 10 lentelėje. Tarp infliksimabu gydytų asmenų, ženklus PPSI 50 atsakas buvo akivaizdžiai matomas pirmojo vizito metu (2 savaitę), o PPSI 75 atsakas – antrojo vizito metu (6 savaitę). Veiksmingumas, lyginant su visa tyrimo populiacija, buvo panašus į pacientų, anksčiau sistemškai gydytų, pogrupio.

10 lentelė
PASI atsako apibendrinimas, GVI atsakas ir pacientų, kuriems visų nagų pažeidimai išnyko, procentas 10, 24 ir 50 savaitę. 13 tyrimas

	Placebas → Infliksimabas 5 mg/kg (24 savaitę)	Infliksimabas 5 mg/kg
10 savaitė		
N	77	301
≥ 90 % pagerėjimas	1 (1,3 %)	172 (57,1 %) ^a
≥ 75 % pagerėjimas	2 (2,6 %)	242 (80,4 %) ^a
≥ 50 % pagerėjimas	6 (7,8 %)	274 (91,0 %)
Išnykusių (0) ar minimalių (1) GVI rezultatas	3 (3,9 %)	242 (82,9 %) ^{ab}
Išnykusių (0), minimalių (1), ar silpnų (2) GVI rezultatas	14 (18,2 %)	275 (94,2 %) ^{ab}
24 savaitė		
N	77	276
≥ 90 % pagerėjimas	1 (1,3 %)	161 (58,3 %) ^a
≥ 75 % pagerėjimas	3 (3,9 %)	227 (82,2 %) ^a
≥ 50 % pagerėjimas	5 (6,5 %)	248 (89,9 %)
Išnykusių (0) ar minimalių (1) GVI rezultatas	2 (2,6 %)	203 (73,6 %) ^a
Išnykusių (0), minimalių (1), ar silpnų (2) GVI rezultatas	15 (19,5 %)	246 (89,1 %) ^a
50 savaitė		
n	68	281
≥ 90 % pagerėjimas	34 (50,0 %)	127 (45,2 %)
≥ 75 % pagerėjimas	52 (76,5 %)	170 (60,5 %)
≥ 50 % pagerėjimas	61 (89,7 %)	193 (68,7 %)
Išnykusių (0) ar minimalių (1) GVI rezultatas	46 (67,6 %)	149 (53,0 %)
Išnykusių (0), minimalių (1), ar silpnų (2) GVI rezultatas	59 (86,8 %)	189 (67,3 %)
Visų nagų pažeidimai išnyko^c		
10 savaitė	1/65 (1,5 %)	16/235 (6,8 %)
24 savaitė	2/65 (4,6 %)	58/223 (26,0 %)
50 savaitė	27/64 (42,2 %)	92/226 (40,7 %)

^a p < 0,001, kiekvienai infliksimabu gydytai grupei, lyginant su kontroline.

^b n = 292.

^c analizuoti tik tiriamieji, gydymo pradžioje sirgę nagų psoriaze (81,8 % tiriamųjų). Vidutinis nagų psoriazės sunkumo indekso (NAPSI) dydis gydymo pradžioje buvo 4,3 ir 4,6, atitinkamai, infliksimabo ir placebo grupėse.

Reikšmingas pagerėjimas, lyginant su gydymo pradžia, stebėtas įvertinus dermatologinį gyvenimo kokybės indeksą (DGKI) (p < 0,001) ir SF-36 skalės fizinius ir protinius komponentus (p < 0,001 kiekvieno komponento palyginimui).

Vaikų populiacija

Vaikai (6-17 metų), sergantys Krono liga

Tyrimo 14 su Krono liga sergančiais vaikais metu 112 pacientų (6-17 metų, amžiaus mediana - 13,0 metų), sergančių vidutinio sunkumo ar sunkia aktyvia Krono liga (vaikų Krono ligos aktyvumo indekso [KLAI] mediana - 40), kurių atsakas į gydymą įprastiniais vaistinėmis preparatais buvo nepakankamas, 0, 2 ir 6 savaitę gavo 5 mg/kg infliksimabo dozę. Visiems pacientams teko vartoti pastovią 6-merkaptopurino, azatioprino ar metotreksato dozę (be to, 35 % prieš pradedant

tyrimą jau vartojo kortikosteroidų). Pacientai, kuriems tyrėjų nuomone 10-ąją savaitę buvo atsakas į gydymą, atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes ir pagal palaikomojo gydymo schemą arba kas 8, arba kas 12 savaičių gavo 5 mg/kg infliksimabo dozę. Jeigu palaikomojo gydymo metu atsakas išnyko, buvo keičiamas dozavimas: didinama dozė (10 mg/kg) ir (arba) vaistinio preparato infuzuojama dažniau (kas 8 savaites). Dozavimas buvo pakeistas trisdešimt dviem (32) tiriamiesiems vaikams (9 asmenims palaikomojo gydymo kas 8 savaites ir 23 asmenims kas 12 savaičių grupėse). Dvidešimt keturiems iš šių pacientų (75,0 %) po dozavimo pakeitimo vėl pasireiškė klinikinis atsakas.

Klinikinis atsakas 10-ąją savaitę buvo nustatytas 88,4 % (99 iš 112) tiriamųjų. Klinikinę remisiją 10-ąją savaitę pasiekė 58,9 % (66 iš 112) tiriamųjų.

Tiriamųjų, pasiekusių klinikinę remisiją, dalis 30-ąją savaitę buvo didesnė palaikomojo gydymo kas 8 savaites (59,6 %, 31 iš 52), nei kas 12 savaičių grupėje (35,3 %, 18 iš 51; $p = 0,013$). 54-ąją savaitę – 55,8 % (29 iš 52) palaikomojo gydymo kas 8 savaites ir 23,5 % (12 iš 51) kas 12 savaičių grupėje ($p < 0,001$). Duomenys apie fistules nustatyti pagal pediatrijo Krono ligos aktyvumo indekso [PKLAI] balus. Atitinkamai 63,6 % (14 iš 22), 59,1 % (13 iš 22) ir 68,2 % (15 iš 22) iš 22 jungtinės palaikomojo gydymo kas 8 ir kas 12 savaičių grupės pacientų, kuriems prieš pradedant tyrimą buvo fistulių, 10-ąją, 30-ąją ir 54-ąją savaitėmis fistulės buvo visiškai išnykusios.

Be to, palyginti su buvusiais prieš gydymą, nustatyti statistiškai ir kliniškai reikšmingi gyvenimo kokybės pagerėjimas ir ūgio padidėjimas, o kortikosteroidų vartojimas reikšmingai sumažėjo.

Vaikai, sergantys opinio kolitu (nuo 6 iki 17 metų)

Infliksimabo saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas daugicentriame, atsitiktinių imčių, atviraime, paralelinių grupių klininiame tyrime 15, kuriame dalyvavo 60 vaikų nuo 6 iki 17 metų amžiaus imtinai (amžiaus mediana 14,5 metų), sirgusių vidutinio sunkumo arba sunkiu aktyviu opinio kolitu (Mayo balas nuo 6 iki 12; endoskopinis tarpinis balas ≥ 2), kurių atsakas į įprastą gydymą buvo nepakankamas. Prieš pradedant tyrimą 53 % pacientų buvo taikoma imunomoduliuojanti terapija (6-MP, AZA ir (arba) MTX), o 62 % pacientų vartojo kortikosteroidų. Imunomoduliatorių vartojimą nutraukti ir mažinti kortikosteroidų dozes buvo leidžiama nuo nulinės savaitės.

Visi pacientai gavo indukcinės 5 mg/kg infliksimabo dozes 0, 2-ąją ir 6-ąją savaitėmis. Pacientams, kuriems 8-ąją savaitę atsako į infliksimabą nebuvo ($n = 15$), vaistinis preparatas toliau nebuvo skiriamas ir jie grįždavo saugumo stebėsenai. 8-ąją savaitę 45 pacientams atsitiktine tvarka buvo paskirtas palaikomasis gydymas 5 mg/kg infliksimabo dozėmis kas 8 savaites arba kas 12 savaičių.

Pacientų, kuriems 8-ąją savaitę buvo klinikinis atsakas, dalis buvo 73,3 % (44 iš 60). Klinikinis atsakas 8-ąją savaitę visiems buvo panašus, nepaisant imunomoduliatorių prieš pradedant tyrimą vartojimo arba nevartojimo. 8-ąją savaitę klinikinė remisija buvo 33,3 % (17 iš 51), matuojant vaikų opinio kolito aktyvumo indekso balais (angl. *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI)*).

Pacientų dalis, kuriems 54-ąją savaitę buvo klinikinė remisija, matuojant PUCAI balais, buvo 38 % (8 iš 21) palaikomojo gydymo kas 8 savaitės grupėje ir 18 % (4 iš 22) palaikomojo gydymo kas 12 savaičių grupėje. Tarp pacientų, kurie prieš pradedant tyrimą vartojo kortikosteroidus, 54-ąją savaitę pacientų dalis, kuriems buvo remisija ir kurie kortikosteroidų nevartojo, buvo 38,5 % (5 iš 13) palaikomojo gydymo kas 8 savaitės grupėje ir 0 % (0 iš 13) palaikomojo gydymo kas 12 savaičių grupėje.

Šiame tyrime dalyvavusių pacientų daugiau buvo nuo 12 iki 17 metų amžiaus grupėje, nei nuo 6 iki 11 metų amžiaus grupėje (45/60, palyginti su 15/60). Nors ir pacientų skaičius kiekviename pogrupyje buvo per mažas, kad būtų galima prieiti galutinės išvados dėl amžiaus įtakos, jaunesniųjų amžiaus grupėje buvo daugiau pacientų, kuriems dozė buvo laipsniškai didinama arba dėl nepakankamo veiksmingumo gydymą reikėjo nutraukti.

Kitos indikacijos vaikams

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti referencinio vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra infliksimabo, tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis reumatoidinio artrito, jaunatvinio idiopatinio artrito, psoriazinio artrito, ankilozinio spondilito, psoriazės ir Krono ligos indikacijoms (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Po vienkartinių intraveninių 1, 3, 5, 10 ar 20 mg/kg infliksimabo dozių infuzijų maksimali koncentracija kraujo serume (C_{max}) ir plotas po koncentracijos-laiko kreive (AUC) didėja proporcingai dozei. Pasiskirstymo tūris, esant stabiliai koncentracijai (vidutinis V_d 3,0–4,1 litro), nepriklausė nuo suleistos dozės dydžio ir rodė, kad infliksimabas daugiausia pasiskirsto kraujagyslėse. Nepastebėta farmakokinetikos priklausomybės nuo laiko. Infliksimabo išsiskyrimo iš organizmo keliai nenustatyti. Nepakitęs infliksimabo nerasta šlapime. Pacientams, sergantiems reumatoidiniu artritu, nepastebėta didesnių klirenso ar pasiskirstymo tūrio priklausomybės nuo amžiaus ar svorio skirtumų. Infliksimabo farmakokinetika senyvų žmonių organizme netirta. Klinikinių tyrimų su inkstų ar kepenų ligomis sergančiais pacientais neatlikta.

Pavartojus vienkartinę 3, 5 ir 10 mg/kg dozes, C_{max} verčių mediana buvo atitinkamai 77, 118 ir 277 mikrogramai/ml. Terminalinio pusinės eliminacijos periodo mediana suleidus šias dozes svyravo nuo 8 iki 9,5 dienos. Daugumos pacientų kraujo serume infliksimabo buvo aptinkama ne trumpiau kaip 8 savaites po vienkartinės Krono ligai gydyti rekomenduojamos 5 mg/kg dozės bei reumatoidinio artrito palaikomosios 3 mg/kg kas 8 savaites dozės.

Kartotiniai vartojant infliksimabą (po 5 mg/kg 0, 2-rą ir 6-tą savaitę, kai yra Krono liga su susidariusiomis fistulėmis, bei po 3 arba 10 mg/kg kas 4 arba 8 savaites, kai yra reumatoidinis artritas), po antrosios dozės vaisto šiek tiek susikaupė kraujo serume. Tolesnio kliniškai svarbaus kaupimosi nepastebėta. Daugeliui pacientų, sergančių Krono liga su susidarančiomis fistulėmis, infliksimabo aptikta kraujo serume 12 savaičių (intervalas: nuo 4 iki 28 savaičių) po gydymo kurso.

Vaikų populiacija

Opiniu kolitu (N = 60), Krono liga (N = 112), jaunatviniu reumatoidiniu artritu (N = 117) ir Kawasaki liga (N = 16) sirgusių nuo 2 mėnesių iki 17 metų amžiaus pacientų duomenų populiacinės farmakokinetikos analize nustatyta, kad ekspozicija infliksimabu netiesiniu pobūdžiu priklausė nuo kūno svorio. Sušvirkštus 5 mg/kg infliksimabo dozes kas 8 savaites, prognozuojama pusiausvyrinės ekspozicijos infliksimabu mediana (plotas po koncentracijos-laiko kreive nusistovėjus pusiausvyrai, angl. AUC_{ss}) vaikų nuo 6 metų iki 17 metų organizme buvo maždaug 20 % mažesnė už prognozuojamą pusiausvyrinės ekspozicijos vaistu suaugusiųjų organizme medianą. AUC_{ss} mediana vaikų nuo 2 metų iki 6 metų organizme, prognozuojama, bus maždaug 40 % mažesnė, nei suaugusiųjų organizme, nors šį apskaičiavimą pagrindžiantis pacientų skaičius yra nedidelis.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Infliksimabas reaguoja kryžmiškai tik su žmogaus ir šimpanzių TNF_{α} . Todėl nėra pakankamai duomenų, patvirtinančių iiklinikinį saugumą. Toksinio poveikio pelių vystymuisi tyrimas, naudojant analogiškus antikūnus, kurie pasirinktinai slopina pelių TNF_{α} funkcinį aktyvumą, neparodė vaisto toksinio poveikio motinai, embriotoksinio ar teratogeninio poveikio. Vaisingumo ir bendrosios dauginimosi funkcijos tyrimų duomenimis, vartojant tuos pačius analogiškus antikūnus, vaikingų pelių skaičius sumažėjo. Nežinia, ar taip atsitiko dėl poveikio patinams ir/ar patelėms. 6 mėnesių trukmės kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimo duomenimis, vartojant tuos pačius antikūnus prieš pelių TNF_{α} , kai kurių pelių patinų akies lęšiuko kapsulėje buvo rasta kristalinių nuosėdų. Siekiant ištirti šių duomenų tiesioginį ryšį žmonėms, jokių specifinių oftalmologinių pacientų tyrimų atlikta nebuvo. Ilgalaikių tyrimų, siekiant įvertinti infliksimabo kancerogeninį poveikį, nebuvo atlikta. Ištyrus peles, kurioms stigo TNF_{α} , nepastebėta navikų skaičiaus padidėjimo panaudojus žinomas navikus sukeliančias ir (arba) skatinančias medžiagas.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dinatrio sukcinatas heksahidratas
Gintaro rūgštis
Sacharozė
Polisorbatas 80

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Iki ištirpinimo

4 metai, laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje.

Ne daugiau kaip vieną trumpesnę nei 6 mėnesiai laikotarpį, bet ne ilgiau kaip iki gamintojo nustatytos tinkamumo laiko pabaigos datos, Zessly galima laikyti 30 °C ar žemesnėje temperatūroje. Naujoji galiojimo pabaigos data turi būti užrašyta ant dėžutės. Išimto iš šaldytuvo Zessly padėti atgal į šaldytuvą laikymui draudžiama.

Paruošto tirpalo

Paruošto tirpalo fizinės ir cheminės savybės, esant 2 °C – 30 °C temperatūrai, išlieka stabilios 24 valandas. Mikrobiologiniu požiūriu, preparatą reikėtų suvartoti kuo greičiau, per 3 valandas nuo ištirpinimo ir praskiedimo. Nesuvartojus iš karto, už tirpalo laikymo laiką ir sąlygas prieš vartojimą atsakingas vartotojas. Vaisto negalima laikyti ilgiau kaip 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Vaistinio preparato laikymo prieš paruošimą ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

1 tipo stiklo flakonai, užkimšti guminiais kamšteliais ir aliumininiais gaubteliais, apsaugotais plastmasiniais dangteliais.

Zessly pakuotėje yra 1, 2, 3, 4 arba 5 flakonai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

1. Apskaičiuokite reikiamą Zessly dozę ir flakonų skaičių. Kiekviename Zessly flakone yra 100 mg infliksimabo. Apskaičiuokite visą reikiamą paruošto Zessly tūrį.

2. Aseptinėmis sąlygomis ištirpinkite kiekvieno Zessly flakono miltelius 10 ml injekcinio vandens, naudodami švirkštą su 21 dydžio (0,8 mm) ar mažesne adata. Nuimkite apsauginį gaubtelį nuo flakono ir nušluostykite dangtelį tamponu, suvilgytu 70 % spirito tirpalu. Įkiškite adatą į flakoną pro guminio kamštelio centrą ir nukreipkite injekcinio vandens čiurkšlę į stiklinio flakono sienelę. Švelniai pasukite flakoną su tirpalu, kad ištirtų liofilizuoti milteliai. Negalima ilgai ir energingai purtyti flakono. NEKRATYTI! Skiedžiant neretai susidaro putų. Praskiestą tirpalą palikite pastovėti 5 minutes. Patikrinkite tirpalo spalvą. Jis gali būti bespalvis arba šviesiai gelsvas ir opalescuojantis. Tirpale gali atsirasti šiek tiek skaidrių dalelių, nes infliksimabas yra baltymas. Nevartoti, jei yra neperšviečiamų dalelių, pakitusi spalva arba yra pašalinių dalelių.
3. Praskieskite visą ištirpintą Zessly dozę iki 250 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu. Nenaudokite jokio kito skiediklio ištirpintam Zessly tirpalui praskiesti. Praskiedžiama išsiurbus tiek natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo iš 250 ml talpos stiklinio buteliuko arba infuzinio maišelio, kiek yra ištirpinto Zessly. Lėtai suleiskite visą ištirpintą Zessly į 250 ml infuzijos buteliuką arba maišelį. Švelniai pasukite.
4. Infuzinį tirpalą sulašinkite ne greičiau kaip per rekomenduojamą laiką (žr. 4.2 skyrių). Naudokite tik infuzinę sistemą su įtaisytu steriliu, nepirogenišku, sujungiančiu nedaug baltymų filtru (porų skersmuo 1,2 µm arba mažesnis). Vaiste nėra konservantų, todėl rekomenduojama infuzinį tirpalą pradėti leisti kuo greičiau, per 3 valandas ištirpinus ir praskiedus. Jei tirpinama ir skiedžiama aseptinėmis sąlygomis ir tirpalas laikomas 2 °C — 8 °C temperatūroje, Zessly infuzinį tirpalą galima vartoti 24 valandas. Nelaikykite jokio nesuvartoto infuzinio tirpalo likučio kartotinei infuzijai.
5. Nėra atliktų fizikinių-biocheminių Zessly ir kitų vaistų suderinamumo tyrimų. Nelašinkite Zessly kartu su kitais vaistais ta pačia infuzijos sistema.
6. Prieš vartojimą, apžiūrėkite, ar nepakito Zessly spalva ir ar jame nėra pašalinių dalelių. Nenaudoti, jei yra neperšviečiamų dalelių, pakitusi spalva arba yra kitokių pašalinių dalelių.
7. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2018 m. gegužės 18 d.
Paskutinio atnaujinimo data: 2022 m. lapkričio 28 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
AUSTRIJA

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Mokymų programą sudaro paciento priminimo kortelė, kurią turi gauti pacientas. Ši kortelė skirta priminti pacientui, kad reikia užsirašyti specifinių testų atlikimo datas ir jų rezultatus, taip pat padėti tęstiniame gydyme šiuo vaistiniu preparatu dalyvaujančiam pacientui keistis specialia informacija su pacientą gydančiais sveikatos priežiūros specialistais.

Paciento priminimo kortelėje turi būti toliau išvardyta svarbiausia informacija:

- priminimas pacientams, kad parodytų paciento priminimo kortelę visiems juos gydantiems sveikatos priežiūros specialistams, įskaitant teikiančius skubią medicinos pagalbą, ir informuoti sveikatos priežiūros specialistus, jog pacientas vartoja Zessly;
- teiginys, kad reikia užsirašyti vaistinio preparato prekinį pavadinimą ir serijos numerį;
- rekomendacija užsirašyti tuberkuliozės tyrimo tipą, atlikimo datą ir rezultatą;
- teiginys, kad gydymas Zessly gali didinti sunkių infekcijų ar sepsio, oportunistinių infekcijų, tuberkuliozės pasireišimo, hepatito B reaktyvavimosi bei BCG infekcijos išplitimo kūdikiams, kurie intrauteriniu laikotarpiu buvo paveikti infliksimabu arba kurie juo veikiami žindant, pasireišimo riziką, taip pat nurodymai, kada reikia kreiptis pagalbos į sveikatos priežiūros specialistą;
- kontaktiniai vaistinio preparato paskyrusio gydytojo duomenys.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Zessly 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
infliksimabas (infiximabum)

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone yra 100 mg infliksimabo.
Ištirpinus kiekviename ml yra 10 mg infliksimabo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: dinatrio sukcinatas heksahidratas, gintaro rūgštis, sacharozė, polisorbato 80.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

- 1 flakonas su 100 mg
- 2 flakonai su 100 mg
- 3 flakonai su 100 mg
- 4 flakonai su 100 mg
- 5 flakonai su 100 mg

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną.
Prieš vartojant praskiesti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

Laikant ne šaldytuve, tinka iki _____

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Vieną trumpesnį nei 6 mėnesiai laikotarpį gali būti laikomas ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje, bet ne ilgiau kaip iki gamintojo nustatytos tinkamumo laiko pabaigos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

EU/1/18/1280/001 1 flakonas su 100 mg
EU/1/18/1280/002 2 flakonai su 100 mg
EU/1/18/1280/003 3 flakonai su 100 mg
EU/1/18/1280/004 4 flakonai su 100 mg
EU/1/18/1280/005 5 flakonai su 100 mg

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**FLAKONO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Zessly 100 mg milteliai koncentratui
infliksimabas (infiximabum)
Tik leisti i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Ištirpinus ir praskiedus leisti į veną.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

100 mg

6. KITA

Zessly infliksimabas PACIENTO PRIMINIMO KORTELĖ Paciento vardas ir pavardė: Gydytojo vardas ir pavardė: Gydytojo telefono numeris: Šioje paciento priminimo kortelėje yra svarbi saugumo informacija, kurią turite žinoti prieš pradedant Jus gydyti ir gydymo Zessly metu. Parodykite šią kortelę visiems Jus gydantiems gydytojams. Atidžiai perskaitykite Zessly pakuotės lapelį prieš pradedant vartoti vaistą. Gydymo Zessly pradžios data: Šiuo metu skiriamas gydymas: Svarbu, kad Jūs arba Jūsų gydytojas įrašytų vartojamo vaisto prekinį pavadinimą ir serijos numerį. Paprašykite savo gydytojo įrašyti visus paskutiniuosius tuberkuliozės (TB) tyrimus ir datą: <table border="0"> <tr> <td>Tyrimas:</td> <td>Tyrimas:</td> </tr> <tr> <td>Data:</td> <td>Data:</td> </tr> <tr> <td>Rezultatas:</td> <td>Rezultatas:</td> </tr> </table> Kiekvieną kartą, eidami pas sveikatos priežiūros specialistą, būtinai pasiimkite visų kitų Jūsų vartojamų vaistų sąrašą. Alergijų sąrašas: Kitų vaistų sąrašas:	Tyrimas:	Tyrimas:	Data:	Data:	Rezultatas:	Rezultatas:	INFEKCIJOS Prieš gydymą Zessly • Pasakykite savo gydytojui, jei Jums yra infekcija, net jei ji yra nedidelė. • Labai svarbu pasakyti savo gydytojui, jei Jūs kada nors sirgote tuberkulioze arba turėjote artimų kontaktų su tuberkulioze sergančiais asmenimis. Gydytojas ištirs Jus, ar nesergate TB. Paprašykite savo gydytojo į kortelę įrašyti paskutiniuosius TB tyrimus ir datas. • Pasakykite gydytojui, jei sergate hepatitu B arba žinote ar įtariate, kad esate hepatito B infekcijos nešiotojas. Gydymo Zessly metu • Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei Jums atsiranda kokios nors infekcijos požymių. Tai karščiavimas, nuovargis, (nepraeinantis) kosulys, dusulys, svorio netekimas, prakaitavimas naktį, viduriavimas, žaizdos, dantų sutrikimai, deginimo pojūtis šlapinantis, ar į gripą panašūs simptomai. NĖŠTUMAS, ŽINDYMO LAIKOTARPIS IR SKIEPIJIMAI • Jeigu Jūs vartojote Zessly, kai buvote nėščia, arba jeigu žindote kūdikį, yra svarbu, kad apie tai pasakytumėte savo kūdikio gydytojui prieš skiepijant Jūsų kūdikį bet kokia vakcina. 12 mėnesių po gimimo arba žindymo laikotarpiu Jūsų kūdikio negalima skiepyti „gyvąja vakcina“, pavyzdžiui, BCG (nuo tuberkuliozės), nebent Jūsų kūdikio gydytojas rekomenduoja kitaip. Laikykite šią kortelę su savimi 4 mėnesius po paskutiniųsios Jums skirtos Zessly dozės, o nėštumo atveju - 12 mėnesių po gimdymo. Nepageidaujamas poveikis gali pasireikšti praėjus ilgam laikui po gydymo.
Tyrimas:	Tyrimas:						
Data:	Data:						
Rezultatas:	Rezultatas:						

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Zessly 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui infliksimabas (*infliximabum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas Jums taip pat duos paciento priminimo kortelę, joje yra svarbi informacija apie vaisto saugumą, kurią turite žinoti prieš pradėdant gydymą ir gydymo Zessly metu.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Zessly ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Zessly
3. Kaip vartoti Zessly
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Zessly
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Zessly ir kam jis vartojamas

Zessly sudėtyje yra veikliosios medžiagos – infliksimabo. Infliksimabas yra monokloniniai antikūnai – tam tikri baltymai, prisitvirtinantys prie specifinių taikinių organizme, vadinamų NNF (naviko nekrozės faktoriaus) alfa.

Zessly priskiriamas vaistų grupei, vadinamai „NNF blokatoriai“. Jis yra skirtas suaugusiems pacientams gydyti šias uždegimines ligas:

- reumatoidinį artritą;
- psoriazinį artritą;
- ankilozinį spondilitą (Bechterevo liga);
- psoriazę.

Zessly taip pat skiriamas suaugusiems ir 6 metų ir vyresniems vaikams gydyti:

- Krono ligą;
- opinį kolitą.

Zessly poveikis pasireiškia jam selektyviai prisijungus prie NNF alfa ir blokuojant jo veikimą. NNF alfa dalyvauja organizme vykstančiuose uždegiminiuose procesuose, todėl jo blokavimas gali susilpninti uždegimą.

Reumatoidinis artritas

Reumatoidinis artritas yra uždegiminė sąnarių liga. Jei sergate aktyviu reumatoidiniu artritu, Jūs pirmiausia būsite gydomi kitais vaistais. Jei šių vaistų poveikis nebūtų pakankamai geras, Jums bus skirta Zessly kartu su kitu vaistu – metotreksatu, siekiant:

- sumažinti ligos požymius ir simptomus;
- sulėtinti Jūsų sąnarių pažeidimą;
- pagerinti Jūsų fizinės funkcijas.

Psoriazinis artritas

Psoriazinis artritas tai uždegiminė sąnarių liga, dažniausiai lydimą psoriazės. Jei Jūs sergate aktyviu psoriaziniu artritu, iš pradžių Jums bus paskirti kiti medikamentai. Jei šių vaistų poveikis nebūtų pakankamai geras, Jums bus skirta Zessly, siekiant:

- sumažinti ligos požymius ir simptomus;
- sulėtinti Jūsų sąnarių pažeidimą;
- pagerinti Jūsų fizinės funkcijas.

Ankilozinis spondilitas (Bechterevo liga)

Ankilozinis spondilitas yra uždegiminė stuburo liga. Jei sergate ankiloziniu spondilitu, Jūs pirmiausia būsite gydomi kitais vaistais. Jei šių vaistų poveikis nebūtų pakankamai geras, Jums bus skirta Zessly, siekiant:

- sumažinti ligos požymius ir simptomus;
- pagerinti Jūsų fizinės funkcijas.

Psoriazė

Psoriazė tai uždegiminė odos liga. Jei Jūs sergate vidutinio sunkumo ar sunkia paprastąja psoriaze, iš pradžių Jums bus paskirti kiti vaistai ar kitas gydymas, pvz., fototerapija. Jei šių vaistų poveikis nebūtų pakankamai geras, Jums bus skirta Zessly ligos požymiams ir simptomams sumažinti.

Opinis kolitas

Opinis kolitas yra uždegiminė žarnyno liga. Jei sergate opiniu kolitu, Jūs pirmiausia būsite gydomi kitais vaistais. Jei šių vaistų poveikis nebūtų pakankamai geras, tai ligai gydyti Jums bus skirta Zessly.

Krono liga

Krono liga yra uždegiminė žarnyno liga. Jei sergate Krono liga, pirmiausia būsite gydomi kitais vaistais. Jei šių vaistų poveikis nebūtų pakankamai geras, Jums bus skirta Zessly, siekiant:

- gydyti aktyvią Krono ligą;
- sumažinti nenormalių angų (fistulių) tarp Jūsų žarnų ir odos skaičių, kai kiti vaistai arba chirurginė operacija buvo neefektyvu.

2. Kas žinotina prieš vartojant Zessly

Zessly vartoti draudžiama, jeigu:

- yra alergija infliksimabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- yra alergija (padidėjęs jautrumas) pelės baltymams;
- Jūs sergate tuberkulioze (TB) ar kitomis sunkiomis infekcinėmis ligomis, įskaitant pneumoniją ar sepsį;
- Jūs sergate širdies nepakankamumu, kuris yra vidutinio sunkumo ar sunkus.

Nevartokite Zessly, jei yra bent viena iš išvardintų būklių. Jei abejojate, pasitarkite su savo gydytoju prieš Jums skiriant Zessly.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su savo gydytoju, prieš pradėdami vartoti Zessly arba gydymo Zessly metu, jei:

Anksčiau buvo taikytas gydymas bet kuriuo vaistu, kurio sudėtyje yra infliksimabo

- Pasakykite savo gydytojui, jei Jums praeityje jau buvo taikytas gydymas vaistais, kurių sudėtyje yra infliksimabo, ir dabar vėl pradėdamas gydymas Zessly.
- Jei gydymo Zessly metu buvo ilgesnė nei 16 savaičių gydymo infliksimabu pertrauka, vėl pradėjus gydymą, alerginių reakcijų tikimybė yra didesnė.

Infekcijos

- Prieš pradėdant gydymą Zessly, pasakykite savo gydytojui, jei Jums yra infekcija, net jei ji yra nedidelė.
- Prieš pradėdant gydymą Zessly, pasakykite savo gydytojui, jeigu kada nors gyvenote ar keliavote po regionus, kur infekcijos, vadinamos histoplazmoze, kokcidioidomikoze ar blastomikoze yra dažnos. Šias infekcijas sukelia specifinių tipų grybeliai, kurie gali pažeisti plaučius ar kitas kūno dalis.
- Gydant Zessly, Jūs galite būti imlesnis infekcijoms. Jų pavojus yra didesnis, jei esate 65 metų amžiaus ar vyresnis.
- Šios infekcijos (tuberkuliozė arba sukeltos virusų, grybelių, bakterijų ar kitų aplinkoje esančių mikroorganizmų) ir sepsis gali sukelti pavojų gyvybei.

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei gydymo Zessly metu atsiranda infekcijos požymių. Tai karščiavimas, kosulys, į gripą panašūs simptomai, prasta savijauta, paraudusi arba karšta oda, žaizdos ar dantų sutrikimai. Gydytojas gali patarti laikinai nutraukti gydymą Zessly.

Tuberkuliozė (TB)

- Labai svarbu pasakyti savo gydytojui, jei kada nors sirgote TB ar turėjote artimų kontaktų su žmonėmis, sirgusiais arba sergančiais TB.
- Gydytojas ištirs, ar Jūs nesergate TB. Buvo gauta pranešimų, kad TB susirgo infliksimabu gydyti pacientai, netgi gydomi vaistais nuo TB. Šių tyrimų rezultatus gydytojas įrašys į paciento priminimo kortelę.
- Jei gydytojas mano, kad Jums yra rizika susirgti TB, prieš pradėdant gydymą Zessly Jums gali būti paskirti vaistai TB gydyti.

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei vartojant Zessly pasireiškia TB požymiai. Tai nepraeinantis kosulys, svorio netekimas, nuovargis, karščiavimas, prakaitavimas naktį.

Hepatito B virusas

- Prieš vartodami Zessly, pasakykite savo gydytojui, jei Jūs esate hepatito B viruso nešiotojas arba kada nors buvote jo infekuotas (-a).
- Jeigu manote, kad Jums galėtų kilti pavojus užsikrėsti hepatitu B, pasakykite gydytojui.
- Gydytojas ištirs Jus dėl hepatito B viruso infekcijos.
- Gydymas NNF blokatoriais, tokiais kaip Zessly, gali sukelti hepatito B viruso atsinaujinimą pacientams, nešiojantiems šį virusą, kuris, kai kuriais atvejais, gali būti pavojingas gyvybei.

Širdies sutrikimai

- Pasakykite gydytojui, jei Jums yra širdies sutrikimų, tokių kaip nesunkus širdies nepakankamumas.
- Gydytojas pageidaus atidžiai stebėti Jūsų širdies funkciją.

Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei vartojant Zessly atsiranda naujų ar pasunkėję buvę širdies nepakankamumo požymiai. Tai dusulys ar pėdų tinimas.

Vėžys ir limfoma

- Prieš pradėdant vartoti Zessly, pasakykite savo gydytojui, jei sergate ar kada nors sirgote limfoma (kraujo vėžio atmaina) ar kita navikine liga.
- Pacientams, ilgai sergantiems sunkiu reumatoidiniu artritu, gali kilti didesnė rizika susirgti limfoma.
- Zessly vartojantys vaikai ir suaugusieji gali turėti didesnę riziką susirgti limfoma ar kita navikine liga.
- Kai kurie NNF blokatoriais, įskaitant Zessly, gydyti pacientai susirgo reta vėžio forma, vadinama hepatosplenine T-ląstelių limfoma. Dauguma šių pacientų buvo paaugliai berniukai ir jauni vyrai, dauguma sirgo arba Krono liga, arba opiniu kolitu. Šio tipo vėžys dažniausiai baigiasi mirtimi. Beveik visi šie pacientai be NNF blokatorių vartojo ir azatiopriną ar 6-merkaptopuriną.
- Kai kurie infliksimabu gydyti pacientai susirgo tam tikros formos odos vėžiu. Gydymo metu arba vėliau pastebėję bet kokių odos pokyčių ar išaugų, pasakykite gydytojui.

- Kai kurios reumatoidiniu artritu sirgusios ir infliksimabu gydytos moterys susirgo gimdos kaklelio vėžiu. Zessly vartojančioms moterims, įskaitant vyresnes nei 60 metų, gydytojas gali rekomenduoti reguliariai tirti dėl gimdos kaklelio vėžio.

Plaučių liga ir intensyvus rūkymas

- Prieš pradėdant vartoti Zessly, pasakykite savo gydytojui, jei sergate plaučių liga, vadinama Lėtine Obstrukcine Plaučių Liga (LOPL) arba daug rūkote.
- Pacientams, sergantiems LOPL bei pacientams, kurie daug rūko ir gydomiems Zessly, gali būti padidėjusi rizika susirgti vėžiu.

Nervų sistemos ligos

- Prieš pradėdant vartoti Zessly, pasakykite savo gydytojui, jei turite arba kada nors turėjote problemų, kurios gali paveikti Jūsų nervų sistemą. Tai išsėtinė sklerozė, Guillan-Barré sindromas, jei Jums būna priepuoliai ar buvo diagnozuotas „optinio nervo uždegimas“.
- Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei vartojant Zessly, atsiranda nervų ligos simptomų. Tai regėjimo pokyčiai, rankų ir kojų silpnumas, bet kurios kūno dalies sustingimas ar dilgčiojimas.

Nenormalios angos odoje

- Prieš pradėdant vartoti Zessly, pasakykite savo gydytojui, jei Jums yra nenormalių angų odoje (fistulių).

Skiepai

- Pasitarkite su savo gydytoju, jei Jus neseniai skiepijo ar Jums reikės skiepytis.
- Rekomenduojamus skiepus reikia atlikti prieš pradėdant vartoti Zessly. Vartojant Zessly galima skiepytis kai kuriomis vakcinomis, bet negalima skiepytis gyvomis vakcinomis (t. y. tokiomis, kurių sudėtyje yra gyvų susilpnintų infekcijos sukėlėjų), kadangi jos gali sukelti infekcinių ligų.
- Jeigu nėštumo metu vartojote Zessly, taip pat gali būti padidėjęs Jūsų kūdikio apkrėtimo infekcinėmis ligomis pavojus, jeigu pirmaisiais jo gyvenimo metais jis bus paskiepytas gyvosiomis vakcinomis. Būtinai pasakykite savo kūdikio gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui apie tai, kad vartojate Zessly, ir jis nuspręs, kada ir kokia vakcina galima skiepyti Jūsų kūdikį, įskaitant gyvasias vakcinas, tokias kaip BCG vakcina (nuo tuberkuliozės).
- Jeigu žindote kūdikį, prieš skiepijant kūdikį bet kuria vakcina būtinai pasakykite savo kūdikio gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui apie tai, kad vartojate Zessly. Daugiau informacijos rasite skyriuje „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“.

Infekcinės kilmės vaistinės medžiagos

- Pasitarkite su savo gydytoju, jeigu neseniai buvote gydytas arba Jus planuojama gydyti infekcinės kilmės vaistine medžiaga (pvz., BCG, kurią instiliuojant gydomas vėžys).

Chirurginės operacijos ar odontologijos procedūros

- Pasakykite savo gydytojui, jei Jums bus atliekama chirurginė operacija ar odontologinė procedūra.
- Pasakykite chirurgui ar odontologui, kurie atliks procedūrą, kad vartojate Zessly, ir parodykite jiems paciento priminimo kortelę.

Kepenų sutrikimai

- Kai kuriems pacientams, vartojantiems infliksimabą, išsivystė sunkūs kepenų sutrikimai. Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei vartojant Zessly, atsiranda kepenų sutrikimų simptomų. Tai odos ir akių pageltimas, tamsiai rudos spalvos šlapimas, skausmas ar patinimas viršutinėje dešinėje pilvo srityje, sąnarių skausmas, odos išbėrimas ar karščiavimas.

Sumažėjęs kraujo ląstelių kiekis

- Kai kuriems pacientams, vartojantiems infliksimabą, organizmas gali negaminti pakankamai kraujo ląstelių, kurios padeda kovoti su infekcijomis ar sustabdyti kraujavimą.

Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei vartojant Zessly, atsiranda sumažėjusio kraujo ląstelių kiekio simptomų. Tai nuolatinis karščiavimas, lengviau nei įprastai atsirandantis kraujavimas ar kraujosruvos, kraujavimo po oda sukeltos nedidelės raudonos ar violetinės dėmės, arba jeigu atrodo pablyškę.

Imuninės sistemos sutrikimai

- Kai kuriems pacientams, vartojantiems infliksimabą, išsivystė vilklige vadinamo imuninės sistemos sutrikimo simptomų.

Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei vartojant Zessly, atsiranda vilkligės simptomų. Tai sąnarių skausmas arba skruostų ar rankų sričių išbėrimas, kuris yra jautrus saulės šviesai.

Vaikams ir paaugliams

Aukščiau pateikta informacija taip pat tinka vaikams ir paaugliams. Be to:

- Kai kuriems vaikams ir paaugliams, vartojusiems NNF blokatorius, tokius kaip infliksimabas, išsivystė vėžys, įskaitant neįprasto tipo, kartais nulėmęs mirtį.
- Vartojant infliksimabą vaikams infekcijos pasireiškė dažniau nei suaugusiems pacientams.
- Vaikus reikia paskiepyti rekomenduojamomis vakcinomis prieš pradedant juos gydyti Zessly.
- Infliksimabą vartojančius vaikus galima skiepyti kai kuriomis vakcinomis, išskyrus gyvas vakcinas.

Jei abejojate, ar Jums yra bent viena iš aukščiau paminėtų būklių, prieš pradedant vartoti Zessly, pasitarkite su gydytoju.

Kiti vaistai ir Zessly

Pacientai, kurie serga uždegiminėmis ligomis, jau vartoja vaistų šioms ligoms gydyti. Šie vaistai patys gali sukelti šalutinį poveikį. Gydytojas Jums patars, kokių kitų vaistų vartojimą tęsti vartojant Zessly.

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, taip pat bet kokių vaistų Krono ligai, opiniam kolitui, reumatoidiniam artritui, ankilozuojančiam spondilitui, psoriaziniam artritui ar psoriazei gydyti arba be recepto įsigytų vaistų, įskaitant vitaminus ar augalinius vaistinius preparatus, apie tai pasakykite gydytojui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jei vartojate:

- Vaistų, veikiančių imuninę sistemą.
- Kineret (anakinra). Zessly negalima vartoti kartu su Kineret.
- Orencia (abataceptas). Zessly negalima vartoti kartu su Orencia.

Gydymo Zessly metu Jums negalima skiepytis gyvosiomis vakcinomis. Jeigu vartojote Zessly nėštumo metu arba jeigu vartojate Zessly žindymo laikotarpiu, prieš skiepijant kūdikį bet kokia vakcina pasakykite savo kūdikio gydytojui ir kitiems Jūsų vaiku besirūpinantiems sveikatos priežiūros specialistams apie gydymąsi Zessly.

Jei abejojate, ar Jums tinka bent vienas minėtų teiginių, prieš pradedant vartoti Zessly, pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

- Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Nėštumo metu ir žindymo laikotarpiu Zessly vartotinas tik tais atvejais, kai gydytojas mano, kad tai neabejotinai būtina.
- Saugokitės pastojimo, kol vartojate Zessly ir paskui dar 6 mėnesius. Dėl kontracepcijos gydymo laikotarpiu pasitarkite su savo gydytoju.
- Jeigu Jūs vartojote Zessly nėštumo metu, pavojus susirgti infekcine liga Jūsų kūdikiui gali būti didesnis.

- Prieš skiepijant Jūsų kūdikį bet kokia vakcina, būtinai pasakykite jo gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui apie tai, kad vartojate Zessly. Jeigu vartojote Zessly nėštumo metu, BCG vakcina (nuo tuberkuliozės), suleista Jūsų kūdikiui per 12 mėnesių po gimimo, gali sukelti infekcinę ligą su sunkiomis komplikacijomis, įskaitant mirtį. Gyvosiomis vakcinomis, pvz., BCG vakcina, Jūsų kūdikio negalima skiepyti 12 mėnesių po gimimo, nebent Jūsų kūdikio gydytojas rekomenduoja kitaip. Daugiau informacijos rasite poskyryje „Skiepai“.
- Jeigu žindote kūdikį, prieš skiepijant kūdikį bet kuria vakcina būtinai pasakykite savo kūdikio gydytojui ar kitam sveikatos priežiūros specialistui apie tai, kad vartojate Zessly. Žindymo laikotarpiu Jūsų kūdikio negalima skiepyti gyvosiomis vakcinomis, nebent Jūsų kūdikio gydytojas rekomenduoja kitaip.
- Nėštumo metu infliksimabu gydytų moterų kūdikiams yra pastebėta labai sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičiaus atvejų. Jeigu Jūsų kūdikis nuolat karščiuoja arba serga infekcinėmis ligomis, nedelsdami susisieki su savo kūdikio gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Zessly gebėjimo vairuoti, naudotis įrankiais ar valdyti mechanizmus veikti neturėtų. Jeigu po Zessly infuzijos jaučiatės pavargę, svaigsta galva arba saviąjauta yra prasta, tai nevairuokite ir nevaldykite jokių įrankių ar mechanizmų.

Zessly sudėtyje yra natrio

Zessly dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės. Vis dėlto, prieš leidžiant, Zessly sumaišomas su tirpalu, kurio sudėtyje natrio yra. Jeigu ribojamas natrio kiekis Jūsų maiste, pasikonsultuokite su gydytoju.

3. Kaip vartoti Zessly

Reumatoidinis artritas

Įprastinė dozė yra 3 mg kilogramui kūno svorio.

Psoriazinis artritas, ankilozinis spondilitas (Bechterevo liga), psoriazė, opinis kolitas ir Krono liga

Įprastinė dozė yra 5 mg kilogramui kūno svorio.

Kaip vartojamas Zessly?

- Zessly Jums suleis gydytojas arba slaugytoja.
- Gydytojas arba slaugytoja paruos vaistą infuzijai (lašinimui).
- Vaistas infuzuojamas (sulašinamas) per 2 valandas į veną, dažniausiai – rankos. Po trečiosios infuzijos Jūsų gydytojas gali nuspręsti Zessly lašinti 1 valandą.
- Jūs būsite stebimi Zessly infuzijos metu ir 1–2 valandas po jos.

Kokia Zessly dozė vartojama?

- Gydytojas paskirs Jums dozę ir nustatys, kaip dažnai Zessly vartoti. Tai priklausys nuo Jūsų ligos, kūno svorio ir atsako į gydymą Zessly.
- Žemiau pateiktoje lentelėje nurodoma, kaip dažnai Jūs vartosite šį vaistą po pirmosios dozės.

Antra dozė	2 savaitės po pirmos dozės
Trečia dozė	6 savaitės po pirmos dozės
Vėlesnės dozės	Kas 6–8 savaites, priklausomai nuo ligos

Vartojimas vaikams ir paaugliams

Zessly gali būti skiriamas tik vaikams, gydomiems nuo Krono ligos arba opinio kolito. Šie vaikai turi būti 6 metų amžiaus ar vyresni.

Ką daryti pavartojus per didelę Zessly dozę?

Šis vaistas leidžiamas gydytojo ar slaugytojos, todėl nėra tikėtina kad jo bus suleista per daug. Nėra žinoma apie nepageidaujamus reiškinius perdozavus Zessly.

Pamiršus pavartoti Zessly

Jei pamiršote arba praleidote Jums paskirtą Zessly infuziją, kuo skubiau susitarkite dėl kitos infuzijos.

Jei kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į savo gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Dažniausiai jis yra silpnas arba vidutinio stiprumo. Tačiau, kai kuriems pacientams, šalutinis poveikis gali būti sunkus ir jį reikia gydyti. Šalutinis poveikis taip pat gali atsirasti po to, kai gydymas Zessly buvo nutrauktas.

Nedelsiant praneškite gydytojui, jeigu pastebėjote nors vieną šių reiškinių:

- **Alerginės reakcijos požymiai** veido, lūpų, burnos arba ryklės tinimas, dėl ko sunku kvėpuoti arba ryti, odos bėrimas, pūklės, rankų, kojų ar kulkšnių tinimas. Kai kurios iš šių reakcijų gali būti sunkios ar lemti pavojų gyvybei. Alerginė reakcija gali pasireikšti per 2 valandas nuo infuzijos arba vėliau. Daugiau alerginio šalutinio poveikio požymių gali pasireikšti per 12 dienų po infuzijos ir tai yra raumenų skausmas, karščiavimas, sąnarių ar žandikaulio skausmas, gerklės ar galvos skausmas.
- **Širdies sutrikimo požymiai** skausmas ar nemalonus jutimas krūtinėje, rankos skausmas, skrandžio skausmas, dusulys, nerimas, svaigulys, galvos sukimasis, alpulys, prakaitavimas, pykinimas (šleikštulys), vėmimas, plazdėjimas ar daužymasis krūtinėje, dažnas ar retas širdies ritmas ir pėdų tinimas.
- **Infekcijos (taip pat TB) požymiai** karščiavimas, nuovargis, kosulys (kuris gali būti nuolatinis), dusulys, į gripą panašūs simptomai, svorio netekimas, prakaitavimas naktį, viduriavimas, žaizdos, pūlių susikaupimas žarnyne ar aplink išeinamąją angą (pūlinys), dantų sutrikimai ar deginimo pojūtis šlapinantis.
- **Galimi vėžio požymiai**, įskaitant toliau nurodytus (tačiau neapsiribojant tik šiais): limfmazgių padidėjimas, kūno svorio mažėjimas, karščiavimas, neįprasti odos mazgeliai, pakitę apgamai ar pakitusi odos spalva, arba neįprastas kraujavimas iš makšties.
- **Plaučių sutrikimo požymiai** kosulys, sunkumas kvėpuojant ar sunkumas krūtinėje.
- **Nervų sistemos sutrikimų požymiai (įskaitant akių sutrikimus)**, tokie kaip insulto požymiai (staigus veido, rankos ar kojos nutirpimas ar nusilpimas, ypač vienoje kūno pusėje; staigus sumišimas, sutrikę kalbėjimas ar kalbos supratimas; sutrikęs regėjimas viena ar abejomis akimis, sutrikusi eiseną, galvos svaigimas, pusiausvyros ar koordinacijos sutrikimas arba stiprus galvos skausmas), priepuoliai, bet kurios kūno dalies dilgčiojimas ir (arba) nutirpimas arba silpnumas rankose ir kojose, regėjimo pokyčiai, tokie kaip dvejinimasis akyse ar kiti akių sutrikimai.
- **Kepenų sutrikimų požymiai** (įskaitant hepatito B infekcijos atsinaujinimą, kai anksčiau sirgote hepatitu B) odos ar akių pageltimas, tamsiai ruda šlapimo spalva, skausmas ar patinimas viršutinėje dešinėje pilvo dalyje, sąnarių skausmas, odos išbėrimas ar karščiavimas.
- **Imuninės sistemos sutrikimo požymiai**, tokie kaip sąnarių skausmas ar jautrus saulei skruostų ar rankų išbėrimas (vilkligė), arba kosulys, dusulys, karščiavimas ar odos išbėrimas (sarkoidozė).
- **Mažo kraujo ląstelių kiekio požymiai**, tokie kaip nepraeinantis karščiavimas, lengviau nei įprastai atsirandanti kraujosruva ir kraujavimas, kraujavimo po oda sukeltos nedidelės raudonos ar violetinės dėmės arba pablyškimas.
- **Sunkių odos sutrikimų požymiai**, tokie kaip rausvos į taikinius panašios dėmės ar apskritos liemens odos dėmės, kurių centre dažnai susidaro pūslelių, didelės odos lupimosi ir pleiskanojimo sritys (eksfoliacija), burnos ertmės, gerklės, nosies, lytinių organų ir akių

gleivinės opos arba smulkūs pūliais užpildyti spuogeliai, kurie gali išplisti po visą kūną. Šios odos reakcijos gali būti lydimos karščiavimo.

Nedelsiant pasakykite savo gydytojui, jei pastebite nors vieną anksčiau minėtų požymių.

Vartojant infliksimabą buvo pastebėta ir toliau išvardytų šalutinių poveikių.

Labai dažnas: gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 asmenų

- Skrandžio skausmas, pykinimas
- Virusinė infekcija, tokia kaip lūpų pūslelinė arba gripas
- Viršutinių kvėpavimo takų infekcija, tokia kaip sinusitas
- Galvos skausmas
- Šalutinis poveikis dėl infuzijos
- Skausmas.

Dažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 asmenų

- Kepenų veiklos pakitimai, kepenų fermentų kiekio padidėjimas (stebimas kraujo tyrime)
- Plaučių ir krūtinės infekcijos bronchitas ar pneumonija
- Sunkumas ar skausmas kvėpuojant, krūtinės skausmas
- Kraujavimas į skrandį ar žarnas, viduriavimas, nevirškinimas, rėmens graužimas, vidurių užkietėjimas
- Dilgėlinės tipo bėrimas (pūklės), niežintis išbėrimas ar sausa oda
- Pusiausvyros sutrikimai ar galvos svaigimas
- Karščiavimas, padidėjęs prakaitavimas
- Kraujotakos sutrikimai, tokie kaip kraujospūdžio padidėjimas arba sumažėjimas
- Kraujosruva, karščio pylimai ar kraujavimas iš nosies, šilta, paraudusi oda (karščio pliūpsniai)
- Nuovargis ar silpnumas
- Bakterinės infekcijos, tokios kaip kraujo užkrėtimas, odos pūlinys ar odos infekcija (celiulitas)
- Grybelių sukelta odos infekcija
- Kraujo pakitimai, tokie kaip anemija ar mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius
- Patinę limfmazgiai
- Depresija, miego sutrikimai
- Akių pakitimai, įskaitant akių paraudimą ir infekciją
- Greitas širdies plakimas (tachikardija) ar širdies plakimo jautimas
- Sąnarių, raumenų ar nugaros skausmas
- Šlapimo takų infekcija
- Žvynelinė, odos pakitimai, tokie kaip egzema ar plaukų slinkimas
- Injekcijos vietos reakcijos, tokios kaip skausmas, patinimas, paraudimas ar niežėjimas
- Drebulys, skysčių kaupimasis po oda, dėl ko ji patinsta
- Nutirpimo ar dilgsėjimo jautimas

Nedažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 asmenų

- Kraujotakos nepakankamumas, venos patinimas
- Kraujo sankaupa už kraujagyslės ribų (hematoma) arba kraujosruva
- Odos pakitimai, tokie kaip pūslelės, karpos, nenormali odos spalva ar pigmentacija, lūpų tinimas, odos sustorėjimas arba paraudusi, žvynuota ir pleiskanojanti oda
- Sunkios alerginės reakcijos (pvz., anafilaksija), imuninės sistemos sutrikimas, vadinamas vilklige, alerginė reakcija į svetimus baltymus
- Ilgesnis žaizdų gijimas
- Tulžies pūslės ar kepenų patinimas (hepatitas), kepenų pažeidimas
- Užmaršumas, irzlumas, sumišimas, nervingumas
- Akių sutrikimai, tokie kaip neaiškus ar susilpnėjęs regėjimas, paburkusios akys, miežis
- Širdies nepakankamumo pasireiškimas ar pablogėjimas, retas pulsas
- Alpimas
- Traukuliai, nervų sistemos sutrikimai

- Žarnų prakiurimas ar užsikimšimas, skrandžio skausmas ar spazmai
- Kasos patinimas (pankreatitas)
- Grybelinės infekcijos, tokios kaip mielių grybelio sukelta infekcija arba grybelinė nagų infekcija
- Plaučių pakitimai (tokie kaip pabrinkimas)
- Skysčių kaupimasis aplink plaučius (pleuros efuzija)
- Susiaurėję plaučių kvėpavimo takai ir dėl to pasunkėjęs kvėpavimas
- Plaučių dangalo uždegimas, sukeliantis aštrų krūtinės ląstos skausmą, kuris sustiprėja kvėpuojant (pleuritas)
- Tuberkuliozė
- Inkstų infekcijos
- Sumažėjęs trombocitų skaičius, per mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius
- Makšties infekcijos
- Kraujo tyrimo rezultatai, rodantys vadinamųjų antikūnų prieš Jūsų pačių organizmo audinius susidarymą
- Pakitęs cholesterolio ir riebalų kiekis kraujyje
- Svorio padidėjimas (daugumai pacientų svorio padidėjimas buvo nedidelis).

Retas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 asmenų

- Tam tikras kraujo vėžys (limfoma)
- Kraujas nepakankamai aprūpina organizmą deguonimi, kraujotakos sutrikimai, tokie kaip kraujagyslių susiaurėjimas
- Smegenų dangalo uždegimas (meningitas)
- Infekcijos dėl nusilpusios imuninės sistemos
- Hepatito B infekcija, jei hepatitu B sirgote praeityje
- Imuninės sistemos sutrikimų sukeltas kepenų uždegimas (autoimuninis hepatitas)
- Kepenų sutrikimai, kurie sukelia odos ar akių pageltimą (gelta)
- Nenormalus audinių patinimas ar augimas
- Sunki alerginė reakcija, galinti sukelti sąmonės netekimą ir pavojų gyvybei (anafilaksinis šokas)
- Smulkių kraujagyslių patinimas (vaskulitas)
- Imuninis sutrikimas, galintis pažeisti plaučius, odą ar limfmazgius (toks kaip sarkoidozė)
- Imuninių ląstelių sankaupos, kurios susidaro dėl uždegiminio atsako (granuliomatozinė pažaida)
- Susidomėjimo ar emocijų trūkumas
- Sunkios odos ligos, tokios kaip toksinė epidermio nekrolizė, Stivenso ir Džonsono sindromas bei ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė
- Kitos odos ligos, tokios kaip daugiaformė eritema, lichenoidinės reakcijos (niežtintis rausvai violetinis odos išbėrimas ir (arba) į siūlus panašios baltai pilkos linijos gleivinės paviršiuje), odos pūslių ir lupimasis arba šunvotės (furunkuliozė)
- Sunkūs nervų sistemos sutrikimai, tokie kaip skersinis mielitas, į išsėtinę sklerozę panaši liga, regos nervo uždegimas ar *Guillan-Barré* sindromas
- Akies uždegimas, kuris gali sutrikdyti regėjimą, įskaitant apakimą
- Skysčio kaupimasis aplink širdies sienelę (skystis perikardo ertmėje)
- Sunkios plaučių ligos (tokios kaip intersticinė plaučių liga)
- Melanoma (tam tikro tipo odos vėžys)
- Gimdos kaklelio vėžys
- Mažas kraujo ląstelių skaičius, įskaitant labai sumažėjusį baltųjų kraujo ląstelių skaičių
- Kraujavimo po oda sukeltos nedidelės raudonos ar violetinės dėmės
- Pakitę kraujo baltymo, kuris vadinamas komplemento faktoriumi ir kuris yra imuninės sistemos dalis, tyrimo rodmenys.

Dažnis nežinomas: negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis

- Vaikų ir suaugusiųjų vėžys
- Reta kraujo vėžio forma (kepenų ir blužnies T ląstelių limfoma), dažniausiai pasireiškianti paaugliams berniukams ar jauniems vyrams
- Kepenų nepakankamumas

- Merkel'io ląstelių karcinoma (tam tikro tipo odos vėžys)
- Kapoši sarkoma – retos rūšies vėžys, kuriuo susergama užsikrėtus žmogaus pūslelinės (*herpes*) – 8 virusu. Kapoši sarkoma dažniausiai pasireiškia kaip rausvi odos pažeidimai
- Būklės, vadinamos dermatomiozitu (pasireiškia odos išbėrimu, lydimu raumenų silpnumo), pasunkėjimas
- Širdies smūgis
- Insultas
- Laikinas regėjimo praradimas infuzijos metu ar per 2 valandas po jos
- Gyvųjų vakcinų suleidimo sukelta infekcija, pasireiškianti dėl nusilpusios Jūsų imuninės sistemos.

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams

Šalutiniai poveikiai Krono ligai gydyti infliksimabo vartojusiems vaikams šiek tiek skyrėsi nuo šalutinių poveikių, pasireiškusių Krono ligai gydyti infliksimabo vartojusiems suaugusiems pacientams. Vaikams dažniau pasireiškė šie šalutiniai poveikiai: sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (anemija), kraujas išmatose, sumažėjęs visų baltųjų kraujo ląstelių skaičius (leukopenija), paraudimas ar kaitimas (karščio pylimas), virusinės infekcijos, sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių, kurios kovoja su infekcija, skaičius (neutropenija), kaulo lūžis, bakterinė infekcija ir kvėpavimo takų alerginės reakcijos.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Zessly

Įprastai Zessly laikys sveikatos priežiūros specialistai. Laikymo sąlygos, jei Jums prireiktų, yra:

- Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikykite šaldytuve (2 °C — 8 °C).
- Be to, šį vaistą gamintojo dėžutėje galima laikyti ne šaldytuve, ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje ir ne daugiau kaip vieną iki šešių mėnesių laikotarpį, bet ne ilgiau kaip iki gamintojo nurodyto tinkamumo laiko pabaigos. Šiuo atveju vaistą vėl padėti į šaldytuvą saugojimui negalima. Naują galiojimo datą užrašykite ant dėžutės (metai/mėnuo/diena). Nesuvartojus iki naujosios tinkamumo laiko pabaigos datos arba iki ant dėžutės nurodyto tinkamumo laiko pabaigos, pasirenkant ankstesnę datą, šį vaistą išmeskite.
- Rekomenduojama infuzijai paruoštą Zessly sulašinti kuo greičiau (per 3 valandas). Tačiau, jei tirpalas yra paruoštas aseptinėmis sąlygomis, jis gali būti laikomas 24 valandas šaldytuve (2 °C – 8 °C).
- Tirpalo negalima vartoti, jei pakitusi jo spalva ar yra matomų dalelių.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Zessly sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra infliksimabas. Kiekviename flakone yra 100 mg infliksimabo. Kiekviename paruošto vartoti tirpalo ml yra 10 mg infliksimabo.
- Pagalbinės medžiagos yra dinatrio sukcinatas heksahidratas, gintaro rūgštis, sacharozė, polisorbato 80 (žr. 2 skyrių).

Zessly išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiami stikliniai flakonai su Zessly milteliais koncentratui infuziniam tirpalui (milteliais koncentratui). Milteliai yra balti.

Zessly pakuotėje yra 1, 2, 3, 4 arba 5 flakonai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

Gamintojas

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austrija

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Infliksimumu gydomiems pacientams reikia duoti paciento priminimo kortelę.

Vartojimo ir tvarkymo instrukcija – laikymo sąlygos

Laikyti 2 °C – 8 °C temperatūroje.

Ne daugiau kaip vieną trumpesnę nei 6 mėnesiai laikotarpį, bet ne ilgiau kaip iki gamintojo nustatytos tinkamumo laiko pabaigos, Zessly galima laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje. Naujoji tinkamumo laiko pabaigos data turi būti užrašyta ant dėžutės. Išimto iš šaldytuvo Zessly padėti atgal į šaldytuvą laikymui negalima.

Vartojimo ir tvarkymo instrukcija – skiedimas, tirpinimas ir skyrimas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, būtina aiškiai užrašyti pavartoto vaistinio preparato prekinį pavadinimą ir serijos numerį.

1. Apskaičiuokite reikiamą Zessly dozę ir flakonų skaičių. Kiekviename Zessly flakone yra 100 mg infliksimumo. Apskaičiuokite, koks bus visas praskiesto Zessly tūris.
2. Aseptinėmis sąlygomis ištirpinkite kiekvieno Zessly flakono turinį 10 ml injekcinio vandens, naudodami švirkštą su 21 dydžio (0,8 mm) ar mažesne adata. Nuimkite apsauginį gaubtelį nuo flakono ir nušluostykite dangtelį tamponu, suvilgytu 70 % spirito tirpalu. Įkiškite adatą į flakoną pro guminio kamštelio centrą ir nukreipkite injekcinio vandens čiurkšlę į stiklinio flakono sienelę. Švelniai pasukite flakoną su tirpalu, kad ištirptų liofilizuoti milteliai. Negalima ilgai ir energingai purtyti flakono. **NEKRATYTI!** Skiedžiant neretai susidaro putų. Praskiestą tirpalą palikite pastovėti 5 minutes. Patikrinkite tirpalo spalvą. Jis gali būti bespalvis arba šviesiai rudas ir opalescuojantis. Tirpale gali atsirasti šiek tiek skaidrių dalelių, nes infliksimumas yra baltymas. Nevartoti, jei yra neperšviečiamų dalelių, pakitusi spalva arba yra pašalinių dalelių.
3. Atskieskite visą ištirpintą Zessly dozę iki 250 ml natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu. Nenaudokite jokio kito skiediklio ištirpintam Zessly tirpalui skiesti. Atskiesti galima išsiurbus natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekcinio tirpalo iš 250 ml talpos stiklinio butelio arba infuzinio maišelio tiek, kiek yra ištirpinto Zessly. Lėtai supilkite visą ištirpintą Zessly į 250 ml infuzijos butelį arba maišelį. Švelniai pasukite.
4. Infuzinį tirpalą sulašinkite ne greičiau kaip per rekomenduojamą laiką. Naudokite tik infuzinę sistemą su įtaisytu steriliu, nepirogenišku, sujungiančiu nedaug baltymų filtru (porų skersmuo 1,2 mikrometrų arba mažesnis). Vaiste nėra konservantų, todėl rekomenduojama infuzinį tirpalą pradėti leisti kuo greičiau, per 3 valandas ištirpinus ir praskiedus. Jei tirpinama ir skiedžiama aseptinėmis sąlygomis ir tirpalas laikomas 2 °C – 8 °C temperatūroje, Zessly infuzinį tirpalą galima vartoti 24 valandas. Nelaikykite likusio nesuvartoto infuzinio tirpalo kitai infuzijai.
5. Nėra atliktų fizikinių-biocheminių Zessly ir kitų vaistų suderinamumo tyrimų. Nelašinkite Zessly kartu su kitais vaistais ta pačia infuzijos sistema.
6. Prieš vartojimą, apžiūrėkite, ar nepakito Zessly spalva ir ar jame nėra pašalinių dalelių. Nenaudoti, jei yra neperšviečiamų dalelių, pakitusi spalva arba yra kitokių pašalinių dalelių.
7. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.