

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inflectra 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons satur 100 mg infliksimaba* (*Infliximabum*). Pēc sagatavošanas katrā ml ir 10 mg infliksimaba.

* Infliksimabs ir himēriskas cilvēka-peles IgG1 monoklonālās antivielas, kas ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību iegūtas no peļu hibrīdomas šūnām.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 0,5 mg polisorbāta 80 (E433) katrā flakonā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrātam).

Balts pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

Inflectra kombinācijā ar metotreksātu indicēts, lai mazinātu slimības pazīmes un simptomus, kā arī uzlabotu fiziskās funkcijas:

- pieaugušiem pacientiem ar aktīvu slimību, ja slimību modificējošas pretreimatisks zāles (*disease modifying antirheumatic drugs* –DMARDs), to vidū metotreksāts, nav pietiekami efektīvas;
- pieaugušiem pacientiem ar smagu, aktīvu un progresējošu slimību, kas iepriekš nav saņēmuši ārstēšanu ar metotreksātu vai citu DMARDs.

Šajās pacientu grupās novērota locītavu bojājuma progresēšanas rādītāja samazināšanās, nosakot rentgenogrāfiski (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Krona slimība pieaugušajiem

Inflectra indicēts:

- vidēji smagas vai smagas, aktīvas Krona slimības ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem pilns un atbilstošs glikokortikoīdu un/vai imūnsupresantu ārstēšanas kurss nav bijis efektīvs vai kuri nepanes šādu terapiju, vai tā ir medicīniski kontrindicēta;
- fistulējošas, aktīvas Krona slimības ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem pilns un atbilstošs tradicionālās terapijas (tajā skaitā antibiotiku, drenāžas un imūnsupresīvas terapijas) kurss nav bijis efektīvs.

Krona slimība bērniem

Inflectra indicēts smagas, aktīvas Krona slimības ārstēšanai 6 līdz 17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem, kuriem nav atbildes reakcijas uz tradicionālo terapiju, tajā skaitā kortikosteroīdiem,

imūnmodulatoriem un primāru diētas terapiju; vai kas nepanes šādu terapiju, vai tā ir medicīniski kontrindicēta. Infliksimabs pētīts tikai kombinācijā ar tradicionālu imūnsupresīvu terapiju.

Čūlainais kolīts

Inflectra indicēts vidēji smaga un smaga, aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju, tajā skaitā kortikosteroīdiem un 6-merkaptopurīnu (6-MP) vai azatioprīnu (AZA), kā arī pacientiem, kas šādu terapiju nepanes vai kam tā ir medicīniski kontrindicēta.

Čūlainais kolīts bērniem

Inflectra ir indicēts smaga, aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem, kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju, tajā skaitā kortikosteroīdiem un 6-MP vai AZA, kā arī pacientiem, kuri šādu terapiju nepanes vai kuriem tā ir medicīniski kontrindicēta.

Ankilozējošais spondilīts

Inflectra indicēts smaga, aktīva ankilozējošā spondilīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo terapiju.

Psoriātisks artrīts

Inflectra indicēts aktīva un progresējoša psoriātiska artrīta terapijai pieaugušiem pacientiem gadījumos, kad atbildes reakcija uz terapiju ar iepriekš izmantotajiem DMARDs ir bijusi nepietiekama.

Inflectra jālieto:

- kombinācijā ar metotreksātu
- vai monoterapijā pacientiem, kuriem konstatēta metotreksāta nepanesība vai kuriem metotreksāts ir kontrindicēts.

Pierādīts, ka infliksimabs uzlabo fiziskās funkcijas pacientiem ar psoriātisku artrītu un samazina perifēro locītavu bojājumu progresēšanas rādītāju, nosakot to rentgenoloģiski, pacientiem ar poliartikulāriem, simetriskiem slimības apakštipiem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Psoriāze

Inflectra indicēts vidēji smagas vai smagas *psoriasis vulgaris* ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija uz citu sistēmisku terapiju, tajā skaitā ciklosporīnu, metotreksātu vai psoralēna ultravioleto starojumu A (PUVA), kam tā ir medicīniski kontrindicēta vai kas to nepanes (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Inflectra terapija jāsaņem un jāuzrauga kvalificētiem ārstiem, kuriem ir pieredze reimatoīdā artrīta, iekaisīgu zarnu slimību, ankilozējošā spondilīta, psoriātiskā artrīta vai psoriāzes diagnosticēšanā un ārstēšanā. Inflectra jālieto intravenozi. Inflectra infūzijas jāievada kvalificētiem veselības aprūpes speciālistiem, kas ir apmācīti noteikt jebkurus infūzijas izraisītus traucējumus. Ar Inflectra ārstētiem pacientiem jāizsniedz lietošanas instrukcija un pacienta atgādinājuma kartīte.

Inflectra terapijas laikā jākorrigē citu vienlaikus lietotu zāļu, piemēram, kortikosteroīdu un imūnsupresantu, deva.

Devas

Pieaugušie (≥ 18 gadi)

Reimatoīdais artrīts

Zāles lieto 3 mg/kg intravenozas infūzijas veidā, kam seko papildu 3 mg/kg devas infūzijas 2 un 6 nedēļas pēc pirmās infūzijas, pēc tam ik pēc 8 nedēļām.

Inflectra jālieto kopā ar metotreksātu.

Pieejamie dati liecina, ka klīniskā atbildes reakcija parasti tiek sasniegta 12 nedēļu terapijas laikā. Ja pacientam pēc šī perioda nerodas pietiekama atbildes reakcija vai atbildes reakcija zūd, jāapsver pakāpeniska devas palielināšana par aptuveni 1,5 mg/kg līdz maksimālai 7,5 mg/kg ik pēc 8 nedēļām. Alternatīvi var apsvērt 3 mg/kg lietošanu ik pēc 4 nedēļām. Ja tiek sasniegta adekvāta atbildes reakcija, pacientiem jāturpina lietot izraudzītā deva vai jāievēro devas lietošanas biežums. Terapijas turpināšana rūpīgi jāapsver pacientiem, kuriem nerodas terapeitiska atbildes reakcija pēc pirmajām 12 terapijas nedēļām vai pēc devas pielāgošanas.

Vidēji smaga vai smaga, aktīva Krona slimība

Zāles lieto 5 mg/kg devā intravenozas infūzijas veidā, kam seko papildus 5 mg/kg infūzija 2 nedēļas pēc pirmās infūzijas. Ja pacientam nav atbildes reakcijas pēc pirmajām 2 devām, turpmāka terapija ar infliksimabu nav lietderīga. Pieejamā informācija neapstiprina infliksimaba turpmākas lietošanas lietderību pacientiem, kuriem nav atbildes reakcijas 6 nedēļu laikā pēc pirmās infūzijas.

Pacientiem, kuriem ir atbildes reakcija uz terapiju, alternatīvas iespējas terapijas turpināšanai ir:

- uzturošā terapija: papildus 5 mg/kg infūzijas 6. nedēļā pēc pirmās infūzijas, kam seko infūzija ik pēc 8 nedēļām vai
- atkārtota lietošana: 5 mg/kg infūzijas, ja slimības pazīmes vai simptomi atkārtojas (skatīt „Atkārtota lietošana” turpmākā tekstā un 4.4. apakšpunktu).

Kaut arī trūkst salīdzinošo datu, ierobežotie dati par pacientiem, kuriem sākumā bija atbildes reakcija uz terapiju 5 mg/kg devā, bet vēlāk izzuda, liecina, ka daži pacienti varētu atgūt atbildes reakciju uz terapiju, ja devu paaugstina (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem devas pielāgošana neizraisa terapeitisku ieguvumu, terapijas turpināšana rūpīgi jāapsver.

Fistulējoša, aktīva Krona slimība

Zāles lieto 5 mg/kg devā intravenozas infūzijas veidā, kam seko papildu 5 mg/kg infūzijas 2. un 6. nedēļā pēc pirmās infūzijas. Ja pacientam nav atbildes reakcijas pēc 3 devām, turpmāka terapija ar infliksimabu nav lietderīga.

Tiem, kuri pakļaujas ārstēšanai, turpmākais alternatīvais lietošanas kurss ir:

- uzturošā terapija: papildus 5 mg/kg infūzijas devas ik pēc 8 nedēļām vai
- atkārtota lietošana: 5 mg/kg infūzijas deva ik pēc 8 nedēļām, ja slimības pazīmes un simptomi atkārtojas (skatīt „Atkārtota lietošana” turpmākā tekstā un 4.4. apakšpunktu).

Kaut arī trūkst salīdzinošo datu, ierobežotie dati par pacientiem, kuriem sākumā bija atbildes reakcija uz terapiju 5 mg/kg devā, bet vēlāk izzuda, liecina, ka daži pacienti varētu atgūt reakciju uz terapiju, ja paaugstinātu devu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem devas pielāgošana neizraisa terapeitisku ieguvumu, terapijas turpināšana atkārtoti rūpīgi jāapsver.

Krona slimības gadījumā pieredze par atkārtotu zāļu lietošanu, ja slimības pazīmes un simptomi atkārtojas, ir ierobežota un trūkst arī salīdzinošie dati par turpmākās ārstēšanas alternatīvo stratēģiju ieguvumu/risku.

Čūlainais kolīts

Zāles lieto 5 mg/kg intravenozas infūzijas veidā, kam seko papildus 5 mg/kg devas infūzijas 2. un 6. nedēļā pēc pirmās infūzijas, pēc tam – ik pēc 8 nedēļām.

Pieejamie dati liecina, ka klīnisko atbildes reakciju parasti panāk 14 ārstēšanas nedēļās, proti, ar trīs devām. Ilgstoša terapija pacientiem, kuriem šajā laika periodā nav novērojams nekāds terapeitisks ieguvums, rūpīgi jāapsver.

Ankilozējošais spondilīts

Zāles lieto 5 mg/kg intravenozas infūzijas veidā, kam seko papildus 5 mg/kg devas infūzijas 2. un 6. nedēļā pēc pirmās infūzijas, pēc tam ik pēc 6-8 nedēļām. Ja pacientam nav atbildes reakcijas uz ārstēšanu pēc 6 nedēļām (t.i., pēc 2. devas), tad papildus ārstēšanu ar infliksimabu nevajag turpināt.

Psoriātisks artrīts

Zāles lieto 5 mg/kg intravenozas infūzijas veidā, kam seko papildus 5 mg/kg devas infūzijas 2. un 6. nedēļā pēc pirmās infūzijas, pēc tam ik pēc 8 nedēļām.

Psoriāze

Zāles lieto 5 mg/kg intravenozas infūzijas veidā, kam seko papildus 5 mg/kg devas infūzijas 2. un 6. nedēļā pēc pirmās infūzijas, pēc tam ik pēc 8 nedēļām. Ja pacientam nav atbildes reakcijas pēc 14 nedēļām (t.i., pēc 4 devām), papildus ārstēšanu ar infliksimabu nevajag turpināt.

Krona slimības un reimatoīdā artrīta atkārtota ārstēšana

Ja slimības pazīmes un simptomi atkātojas, infliksimabu var ievadīt vēlreiz 16 nedēļu laikā pēc pēdējās infūzijas. Klīniskajos pētījumos vēlīnas paaugstinātas jutības reakcijas bija sastopamas retāk un tika novērotas pēc mazāk nekā 1 gada ilgiem infliksimaba lietošanas pārtraukumiem (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Drošums un efektivitāte, ievadot atkārtoti pēc vairāk nekā 16 nedēļu ilga infliksimaba lietošanas pārtraukuma, nav pierādīta. Tas attiecas gan uz pacientiem ar Krona slimību, gan uz pacientiem ar reimatoīdo artrītu.

Čūlainā kolīta atkārtota ārstēšana

Atkārtotas lietošanas drošums un efektivitāte, kura atšķiras no lietošanas ik pēc 8 nedēļām, nav pierādīta (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Ankilozējoša spondilīta atkārtota ārstēšana

Atkārtotas lietošanas drošums un efektivitāte, kura atšķiras no lietošanas ik pēc 6 līdz 8 nedēļām, nav pierādīta (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Psoriātiskā artrīta atkārtota ārstēšana

Atkārtotas lietošanas drošums un efektivitāte, kura atšķiras no lietošanas ik pēc 8 nedēļām, nav pierādīta (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Psoriāzes atkārtota ārstēšana

Ierobežotā pieredze par psoriāzes atkārtotu ārstēšanu ar vienu infliksimaba devu pēc 20 nedēļām liecina par efektivitātes samazināšanos un biežākām infūzijas izraisītām vieglas vai vidējas pakāpes reakcijām, salīdzinot ar sākotnējo indukcijas shēmu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ierobežotā pieredze par atkārtotu ārstēšanu pēc slimības uzliesmojuma ar atkārtotas indukcijas shēmu, liecina par lielāku infūzijas reakciju, tajā skaitā smagu reakciju, sastopamību, salīdzinot ar 8 nedēļu uzturošo terapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Atkārtota ievadīšana visu indikāciju gadījumā

Ja tiek pārtraukta uzturošā terapija un ir nepieciešams atsākt ārstēšanu, atkārtotas indukcijas shēmu neiesaka izmantot (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šādā situācijā infliksimaba lietošana jāatsāk ar vienu devu, kam seko uzturošā deva, kā aprakstīts iepriekš.

Īpašās pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Specifiski infliksimaba pētījumi gados vecākiem pacientiem nav veikti. Klīniskajos pētījumos netika novērotas nekādas nozīmīgas no vecuma atkarīgas klīrensa vai izkliedes tilpuma atšķirības. Deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Sīkāku informāciju par infliksimaba drošumu gados vecākiem pacientiem (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktā).

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

Infliksimabs šajā pacientu grupā nav pētīts. Ieteikumus par devām nevar sniegt (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Krona slimība (6 līdz 17 gadi)

Zāles lieto 5 mg/kg intravenozas infūzijas veidā, kam seko papildus 5 mg/kg devas infūzijas 2. un 6. nedēļā pēc pirmās infūzijas, pēc tam ik pēc 8 nedēļām. Pieejamie dati neatbalsta turpmāku infliksimaba lietošanu bērniem un pusaudžiem, kuriem nav atbildes reakcijas pirmo 10 ārstēšanas nedēļu laikā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Dažiem pacientiem, lai saglabātu klīnisko ieguvumu, var būt nepieciešams īsāks starplaiks starp devas lietošanas reizēm, bet citiem var būt pietiekams ilgāks starplaiks starp devas lietošanas reizēm. Pacientiem, kuriem starplaiks starp devas lietošanas reizēm ir īsāks par 8 nedēļām, var būt lielāks blakusparādību rašanās risks. Ilgstošas terapijas ar saīsinātu starplaiku starp devas lietošanas reizēm nepieciešamība rūpīgi jāizvērtē tiem pacientiem, kuriem nav pierādīts papildu terapeitisks ieguvums pēc starplaika starp devas lietošanas reizēm izmaiņām.

Infliksimaba drošums un efektivitāte nav pētīta bērniem ar Krona slimību, kas jaunāki par 6 gadiem. Pašlaik pieejamie farmakokinētiskie dati aprakstīti 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām bērniem, kas jaunāki par 6 gadiem, nevar sniegt.

Čūlainais kolīts (6 līdz 17 gadi)

Zāles lieto 5 mg/kg intravenozas infūzijas veidā, kam seko papildus 5 mg/kg devas infūzijas 2. un 6. nedēļā pēc pirmās infūzijas, pēc tam ik pēc 8 nedēļām. Pieejamie dati neatbalsta turpmāku ārstēšanu ar infliksimabu bērniem, kuriem nav bijusi atbildes reakcija pirmo 8 terapijas nedēļu laikā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Infliksimaba drošums un efektivitāte nav pētīta bērniem ar čūlaino kolītu, kas jaunāki par 6 gadiem. Pašlaik pieejamie farmakokinētiskie dati aprakstīti 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām bērniem, kas jaunāki par 6 gadiem, nevar sniegt.

Psoriāze

Infliksimaba drošums un efektivitāte psoriāzes ārstēšanā, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Juvenīlais idiopātiskais artrīts, psoriātiskais artrīts un ankilozējošais spondilīts

Infliksimaba drošums un efektivitāte juvenīla idiopātiskā artrīta, psoriātiskā artrīta un ankilozējošā spondilīta ārstēšanā, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Juvenīlais reimatoīdais artrīts

Infliksimaba drošums un efektivitāte juvenīlā reimatoīdā artrīta ārstēšanā, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

Infliksimabs jāievada intravenozi 2 stundu laikā. Visi pacienti, kuriem ievadīts infliksimabs, vismaz 1-2 stundas pēc infūzijas beigām jānovēro, vai nerodas akūtas, ar infūziju saistītas reakcijas. Jābūt pieejamam aprīkojumam neatliekamās medicīniskās palīdzības sniegšanai, piemēram, adrenalīnam, antihistamīna līdzekļiem, kortikosteroīdiem un elpvadu caurulītēm. Lai mazinātu ar infūziju saistītas reakcijas risku, īpaši tad, ja tās radušās jau agrāk, pacientiem var ievadīt premedikāciju, piemēram, antihistamīna līdzekli, hidrokortizonu un/vai paracetamolu, un infūziju var ievadīt lēnāk (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īsāks infūzijas laiks pieaugušo indikāciju gadījumā

Rūpīgi izvēlētiem pieaugušiem pacientiem, kuri labi panesuši vismaz trīs pirmās 2 stundas ilgās infliksimaba infūzijas (terapijas indukcijas fāze) un kas saņem uzturošo terapiju, var apsvērt nākamo infūziju ievadīšanu laikā, kas nav mazāks par 1 stundu. Ja pēc ātrāk ievadītas infūzijas rodas ar to saistīta reakcija un terapiju paredzēts turpināt, turpmākām infūzijām jāapsver ilgāks infūzijas ievadīšanas laiks. Infūzijas ātrāka ievadīšana, lietojot devu >6 mg/kg, nav pētīta (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Norādījumus par sagatavošanu lietošanai un ievadīšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, citām peļu izcelsmes olbaltumvielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacienti ar tuberkulozi vai citām smagām infekcijām, piemēram, sepsi, abscesiem un oportūnistiskām infekcijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti ar vidēji smagu vai smagu sirds mazspēju (3./4. klase pēc NYHA) (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Infūzijas reakcijas un paaugstināta jutība

Infliksimaba lietošana bijusi saistīta ar akūtām infūzijas izraisītām reakcijām, tajā skaitā arī ar anafilaktisko šoku un vēlīnu paaugstinātas jutības reakciju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Akūtas infūzijas reakcijas, tajā skaitā anafilaktiskas reakcijas, var rasties infūzijas laikā (dažās sekundēs) vai pāris stundu laikā pēc tam. Rodoties akūtām infūzijas reakcijām, infūzija nekavējoties jāpārtrauc. Jābūt pieejamām neatliekamās palīdzības aprīkojumam un zālēm, piemēram, adrenalīnam, antihistamīna līdzekļiem, kortikosteroīdiem un elpvadu caurulītēm. Vieglu un pārejošu reakciju profilaksei pacientam iepriekš var ievadīt, piemēram, antihistamīna līdzekli, hidrokortizonu un/vai paracetamolu.

Pret infliksimabu var rasties antivielas, to veidošanās ir saistīta ar palielinātu infūziju reakciju biežumu. Neliels infūziju reakciju procents bija nopietnas alerģiskas reakcijas. Tika novērota arī sakarība starp antivielu rašanos pret infliksimabu un samazinātu atbildes reakcijas laiku. Vienlaicīga lietošana ar imūnmodulatoriem bija saistīta ar mazāku antivielu rašanos pret infliksimabu, kā arī retāku infūzijas reakciju veidošanos. Vienlaicīgās imūnmodulatoru terapijas efektivitāte bija lielāka

epizodiski ārstētiem pacientiem, nekā tiem pacientiem, kas saņēma uzturošo terapiju. Pacientiem, kas pārtrauca imūnsupresantu lietošanu pirms infliksimaba terapijas uzsākšanas vai tās laikā, ir augstāks šo antivielu veidošanās risks. Šīs antivielas pret infliksimabu ne vienmēr var noteikt seruma paraugā. Rodoties smagai reakcijai, jāveic simptomātiska ārstēšana un turpmāk infliksimaba infūzijas nedrīkst ievadīt (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos ziņots par vēlīnām paaugstinātas jutības reakcijām. Pieejamie dati liecina, ka vēlīnas paaugstinātas jutības risks pieaug, palielinoties pārtraukumam starp infliksimaba lietošanu. Pacientiem ir jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību aizkavētu nevēlamo blakusparādību gadījumā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacienti pēc ilgāka laika saņem atkārtotu ārstēšanas kursu, viņi ir rūpīgi jāuzrauga, vai neparādās vēlīnas paaugstinātas jutības pazīmes un simptomi.

Infekcijas

Pacienti pirms un pēc infliksimaba terapijas, kā arī tās laikā rūpīgi jānovēro, vai nerodas infekcija, tajā skaitā tuberkuloze. Tā kā infliksimaba izvadīšana no organisma var ilgt līdz pat sešiem mēnešiem, pacienti jānovēro visu šo laiku. Ja pacientam attīstās smaga infekcija vai sepse, turpmāk infliksimaba vairs nedrīkst ievadīt.

Apsverot infliksimaba lietošanu pacientiem ar hronisku infekciju vai recidivējošām infekcijām anamnēzē, tajā skaitā pacientiem, kas vienlaikus lieto imūnsupresīvu terapiju, jāievēro piesardzība. Pacientiem jāiesaka atbilstoši izvairīties no iespējamajiem infekcijas riska faktoriem.

Audzēja nekrozes faktors alfa (TNF_{α} – *tumor necrosis factor alpha*) piedalās iekaisuma procesā un modulē šūnu imūnās atbildes reakcijas. Eksperimentālie dati liecina, ka TNF_{α} ļoti nepieciešams intracelulāras infekcijas likvidēšanai. Klīniskā pieredze liecina, ka dažiem ar infliksimabu ārstētiem pacientiem ir pavājināta organisma pretošanās spēja infekcijām.

Jāņem vērā, ka TNF_{α} supresija var maskēt infekcijas simptomus, piemēram, drudzi. Lai mazinātu diagnostikas un ārstēšanas aizkavēšanos, ir svarīgi agrīni atklāt nopietnu infekciju atipiskās klīniskās pazīmes un retu vai neparastu infekciju raksturīgās klīniskās izpausmes.

Pacienti, kuri lieto TNF -blokatorus, ir uzņēmīgāki pret nopietnām infekcijām.

Ar infliksimabu ārstētiem pacientiem tika novērota tuberkuloze, bakteriālas infekcijas, tajā skaitā sepse un pneimonija, invazīvas sēnīšu, vīrusu un citas oportūnistiskas infekcijas. Dažas no šīm infekcijām ir bijušas letālas; visbiežāk aprakstītās oportūnistiskās infekcijas, kuru gadījumos mirstības rādītājs pārsniedz 5%, ir pneimocistoze, kandidoze, listerioze un aspergiloze.

Pacienti, kuriem infliksimaba lietošanas laikā attīstās jauna infekcija, ir rūpīgi jākontrolē, un tiem ir nepieciešama pilnīga diagnostiska izmeklēšana. Ja pacientam attīstās jauna nopietna infekcija vai sepse, infliksimaba lietošana ir jāpārtrauc un jāsāk piemērota antibakteriāla vai pretsēnīšu terapija, līdz tiek panākta infekcijas kontrole.

Tuberkuloze

Ar infliksimabu ārstētiem pacientiem ziņots par aktīvas tuberkulozes gadījumiem. Jāatzīmē, ka lielākajā daļā gadījumu ziņots par ekstrapulmonāru tuberkulozi, kas izpaudusies kā lokāla vai diseminēta slimība.

Pirms infliksimaba terapijas uzsākšanas visi pacienti jāpārbauda, vai nav aktīva vai neaktīva (latenta) tuberkuloze. Pārbaudē jāietver detalizēta medicīniskā anamnēze ar personisko tuberkulozes anamnēzi vai iespējamu iepriekšēju kontaktu ar tuberkulozi, kā arī iepriekšējā un/vai vienlaicīgā imūnsupresīvā terapija. Visiem pacientiem (jāņem vērā vietējie izstrādātie ieteikumi) jāveic atbilstošas skrīninga pārbaudes (t.i., tuberkulīna ādas tests un krūškurvja rentgenogramma un/ vai interferona gamma izdales tests). Šo pārbažu veikšanu vēlams ierakstīt pacienta atgādinājuma kartītē. Ārstiem jāatceras,

ka var iegūt maldinoši negatīvu tuberkulīna testa rezultātu, īpaši smagi slimiem pacientiem vai pacientiem ar nomāktu imunitāti.

Ja diagnosticēta aktīva tuberkuloze, infliksimaba terapiju nedrīkst uzsākt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ja ir aizdomas par latentu tuberkulozi, jākonsultējas ar ārstu, kuram ir pieredze tuberkulozes ārstēšanā. Visos turpmāk minētajos gadījumos rūpīgi jāapsver infliksimaba lietošanas ieguvuma/riska attiecība.

Ja ir diagnosticēta neaktīva (latenta) tuberkuloze, jāsāk tās ārstēšana ar prettuberkulozes līdzekļiem pirms infliksimaba lietošanas uzsākšanas un atbilstoši vietējiem ieteikumiem.

Pacientiem, kuriem ir vairāki vai nozīmīgi tuberkulozes riska faktori un kuriem tests uz latentu tuberkulozi ir negatīvs, jāapsver prettuberkulozes terapijas nepieciešamība pirms infliksimaba terapijas uzsākšanas.

Prettuberkulozes terapijas nepieciešamība jāapsver arī pirms infliksimaba terapijas uzsākšanas pacientiem ar latentu vai aktīvu tuberkulozi anamnēzē, kuriem nav pierādījumu par pilnvērtīga terapijas kursa saņemšanu.

Ziņots par dažiem aktīvās tuberkulozes gadījumiem pacientiem, ārstētiem ar infliksimabu latentās tuberkulozes terapijas laikā vai pēc tās.

Visi pacienti jāinformē, ka infliksimaba terapijas laikā vai pēc tās, parādies pazīmēm/simptomiem, kas liecina par tuberkulozi (piemēram, nepārejošs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, nedaudz paaugstināta ķermeņa temperatūra), jāmeklē medicīniska palīdzība.

Invazīvas sēnīšu infekcijas

Ja infliksimaba lietotājiem rodas nopietna sistēmiska slimības, jāapsver invazīvas sēnīšu infekcijas, piemēram, aspergilozes, kandidozes, pneimocistozes, histoplazmozes, kokcidiodomikozes vai blastomikozes, diagnoze un, izmeklējot šādus pacientus, agrīnā stadijā jākonsultējas ar ārstu, kuram ir pieredze invazīvu sēnīšu infekciju diagnozes noteikšanā un terapijā.

Invazīva sēnīšu infekcija var izpausties ar diseminētu, nevis lokalizētu slimību, un dažiem pacientiem ar aktīvu infekciju var būt negatīvs antigēna un antivielu izmeklējums. Diagnostiskās izmeklēšanas laikā jāapsver piemērota empīriskā pretsēnīšu terapija, ņemot vērā gan smagas sēnīšu infekcijas, gan pretsēnīšu terapijas radīto risku.

Pacientiem, kas uzturējušies vai ceļojuši ģeogrāfiskajos apgabalos, kur invazīvas sēnīšu infekcijas, piemēram, histoplazmoze, kokcidiodomikoze vai blastomikoze, ir endēmiskas, pirms infliksimaba lietošanas uzsākšanas rūpīgi jāapsver infliksimaba terapijas sniegtie ieguvumi un radītie riski.

Krona slimība ar fistulu veidošanos

Pacientiem, kuriem ir Krona slimība ar fistulu veidošanos ar akūtām strutojošām fistulām, nedrīkst uzsākt infliksimaba terapiju, līdz nav novērsts iespējamās infekcijas avots, īpaši abscess (skatīt 4.3. apakšpunktu).

B hepatīta (HBV) reaktivācija

Pacientiem, kas ir hroniski B hepatīta vīrusa nēsātāji un saņem TNF-antagonistu, tajā skaitā infliksimabu, novērota B hepatīta reaktivācija. Daži gadījumi beidzās letāli.

Pirms ārstēšanas ar infliksimabu pacienti jāpārbauda attiecībā uz B hepatīta infekciju. Pacientiem, kuriem bijuši pozitīvi B hepatīta infekcijas testa rezultāti, ieteicams konsultēties ar B hepatīta ārstēšanā pieredzējušu ārstu. Rūpīgi jānovēro, vai HBV nēsātājiem, kuriem nepieciešama ārstēšana ar infliksimabu, nerodas aktīvas HBV infekcijas pazīmes un simptomi terapijas laikā un vairākus

mēnešus pēc terapijas pārtraukšanas. Atbilstoši dati par pacientu, kas ir HBV nēsātāji un saņem pretvīrusu terapiju vienlaikus ar TNF-antagonistu terapiju HBV reaktivācijas novēršanai, nav pieejami. Pacientiem, kuriem attīstās HBV infekcijas reaktivācija, infliksimaba lietošana jāpārtrauc un jāsāk efektīva pretvīrusu terapija ar atbilstošu uzturošo terapiju.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Infliksimaba pēcreģistrācijas periodā tika novērota dzelte un ne-infekciozs hepatīts, dažos gadījumos ar autoimūna hepatīta pazīmēm. Atsevišķos gadījumos tika novērota aknu mazspēja, kā rezultātā bija nepieciešama aknu transplantācija vai iestājās nāve. Pacientiem ar aknu darbības traucējumu simptomiem vai pazīmēm jāizvērtē aknu bojājuma esamība. Ja parādās dzelte un/vai paaugstinās ALAT ≥ 5 reizes virs normas augšējās robežas, infliksimaba lietošana ir jāpārtrauc un jāuzsāk rūpīga šīs novirzes izmeklēšana.

TNF-alfa inhibitora un anakinras vienlaicīga ievadīšana

Klīniskajos pētījumos, lietojot vienlaicīgi anakinru un citu TNF α blokējošo līdzekli – etanerceptu, novēroja nopietnas infekcijas un neitropēniju bez papildus klīniska ieguvuma salīdzinājumā ar etanercepta monoterapiju. Ņemot vērā etanercepta un anakinras kombinētajā terapijā novēroto nevēlamo blakusparādību raksturu, līdzīgu toksicitāti var izraisīt arī anakinras un cita TNF α blokējošo līdzekļu kombinēta lietošana. Tāpēc infliksimaba un anakinras kombinēta lietošana nav ieteicama.

Vienlaicīga TNF-alfa inhibitora un abatacepta lietošana

Klīniskajos pētījumos vienlaicīga TNF-antagonistu un abatacepta lietošana bijusi saistīta ar paaugstinātu infekciju, tajā skaitā smagu infekciju, risku salīdzinājumā ar TNF-antagonistu monoterapiju, nepalielinoties klīniskajam ieguvumam. Infliksimaba un abatacepta kombinācija nav ieteicama.

Lietošana kopā ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem

Informācija par infliksimaba lietošanu kopā ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem, kurus lieto tādu pašu stāvokļu ārstēšanai kā infliksimabu, nav pietiekama. Infliksimaba lietošana kopā ar šādiem bioloģiskiem līdzekļiem nav ieteicama, jo pastāv paaugstināts infekcijas risks un iespējamās citas farmakoloģiskās mijiedarbības.

Bioloģisko DMARDs maiņa

Nomainot terapiju no viena bioloģiskā līdzekļa uz citu, jāievēro piesardzība un jāturpina novērošana, jo bioloģiskās aktivitātes pārklāšanās dēļ var vēl vairāk paaugstināties nevēlamo blakusparādību, tajā skaitā infekcijas, risks.

Vakcinēšana

Ja iespējams, pacientiem ieteicams pirms ārstēšanas ar Inflectra uzsākšanas iepriekš saņemt visas nepieciešamās vakcīnas saskaņā ar spēkā esošām vakcinācijas vadlīnijām. Pacienti, kuri tiek ārstēti ar infliksimabu, vienlaicīgi var saņemt vakcīnas, izņemot dzīvās (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu).

Pētījumā ASPIRE 90 pieaugušu pacientu apakšgrupā, kuriem bija reimatoīdais artrīts, līdzīgai katras terapijas grupas pacientu daļai (metotreksāts kombinācijā ar placebo [n=17], 3 mg/kg [n=27] vai 6 mg/kg [n=46] infliksimabu) polivalenta pneimokoku vakcīna efektīvi divreiz paaugstināja antivielu titru, un tas nozīmē, ka infliksimabs netraucē no T šūnām neatkarīgo humorālo imūnreakciju, tomēr publicētajā literatūrā pieejamā informācija par ārstēšanu dažādu indikāciju, piemēram, reimatoīdā artrīta, psoriāzes vai Krona slimības gadījumā, liek uzskatīt, ka nedzīvās vakcīnas, kas saņemtas TNF antivielu, arī infliksimaba, lietošanas laikā, var izraisīt vājāku imūnreakciju nekā pacientiem, kuri nesaņem TNF antivielas.

Vakcinācija ar dzīvām vakcīnām /terapeitiskie infekciju izraisītāji

Pacientiem, kuri saņem pret-TNF terapiju, pieejami ierobežoti dati par reakciju pret vakcinēšanu, izmantojot dzīvas vakcīnas vai sekundāru infekcijas pārvešanu ar dzīvām vakcīnām. Dzīvo vakcīnu lietošana var izraisīt klīniskas infekcijas, tajā skaitā diseminēto infekciju. Nav ieteicams vienlaikus ar infliksimabu lietot dzīvās vakcīnas.

Iedarbība uz zīdaiņiem *in utero*

Ziņots, ka zīdaiņiem, kas *in utero* bijuši pakļauti infliksimaba iedarbībai, bijuši letāli gadījumi diseminētas *Bacillus Calmette Guérin* (BCG) infekcijas dēļ pēc BCG vakcinācijas pēc dzimšanas. Ieteicams divpadsmit mēnešus pēc dzimšanas nogaidīt ar dzīvu vakcīnu ievadīšanu zīdaiņiem, kas *in utero* bijuši pakļauti infliksimaba ietekmei. Ja zīdaiņim infliksimaba līmenis serumā nav nosakāms vai infliksimabs lietots tikai grūtniecības pirmajā trimestrī, dzīvas vakcīnas ievadīšanu var apsvērt pēc iespējas agrāk, ja ir skaidri paredzams klīniskais ieguvums konkrētajam zīdaiņim (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Iedarbība uz ar krūti barotiem zīdaiņiem

Dzīvu vakcīnu ievadīšana ar krūti barotiem zīdaiņiem laikā, kad māte lieto infliksimabu, netiek ieteikta, izņemot gadījumus, ja infliksimaba līmenis zīdaiņa serumā nav nosakāms (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Terapeitiski infekciju izraisītāji

Cita veida terapeitisko infekcijas izraisītāju lietošana, piemēram, dzīvu, novājinātu baktēriju (piemēram, BCG instilācija urīnpūslī vēža terapijai), var izraisīt klīniskas infekcijas, tajā skaitā diseminētu infekciju. Ieteicams nelietot terapeitiskos infekcijas ierosinātājus vienlaikus ar infliksimabu.

Autoimūni procesi

Anti-TNF terapijas radītais relatīvais TNF_{α} deficīts var ierosināt autoimūnu procesu. Ja pacientam pēc infliksimaba terapijas rodas simptomi, kas liecina par vilkēdei līdzīgu sindromu, un pozitīvi pārbaužu rezultāti uz antivielām pret dubultspirāles DNS, turpmāku ārstēšanu ar infliksimabu nedrīkst veikt (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Neiroloģiski traucējumi

TNF-blokējošu līdzekļu, tajā skaitā infliksimaba, lietošana ir saistīta ar centrālās nervu sistēmas demielinizējošu traucējumu, tajā skaitā multiplās sklerozes, un perifēru demielinizējošu traucējumu, tajā skaitā Gijēna – Barē sindroma, klīnisko simptomu un/vai rentgenoloģiskās atrades pirmreizēju rašanos vai to pastiprināšanos. Pacientiem ar agrāk esošiem vai pirmreizējiem centrālās nervu sistēmas demielinizējošiem traucējumiem rūpīgi jāizvērtē infliksimaba terapijas ieguvumi un riski pirms infliksimaba anti-TNF terapijas uzsākšanas. Ja rodas šādi traucējumi, jāapsver Inflectra lietošanas pārtraukšana.

Ļaundabīgi audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

TNF-blokējošo līdzekļu klīnisko pētījumu kontrolētajās daļās pacientiem, kas saņēma TNF-blokējošos līdzekļus, biežāk novēroja ļaundabīgu audzēju, tajā skaitā limfomu, rašanos, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem. Infliksimaba klīnisko pētījumu laikā, ietverot visas apstiprinātās indikācijas, ar infliksimabu ārstētajiem pacientiem limfomas biežums bija augstāks nekā vispārējā populācijā kopumā, bet limfomas sastopamība bija reta. Pēcreģistrācijas periodā ar TNF-antagonistu ārstētajiem pacientiem ir ziņots par leikozes gadījumiem. Reimatoīdā artrīta pacientiem ar ilgstošu, ļoti aktīvu iekaisuma slimību ir paaugstināts limfomas un leikozes fona risks, kas apgrūtināta riska noteikšanu.

Pētnieciskā klīniskā pētījumā, kurā vērtēja infliksimaba lietošanu pacientiem ar vidēji smagu vai smagu hronisku obstruktīvu plaušu slimību (HOPS), ar infliksimabu ārstētiem pacientiem biežāk ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem. Visiem pacientiem anamnēzē bija izteikta smēķēšana. Apsverot ārstēšanu pacientiem ar paaugstinātu ļaundabīgu audzēju risku intensīvas smēķēšanas dēļ, jāievēro piesardzība.

Pamatojoties uz pašreizējām zināšanām, nevar izslēgt limfomas vai citu ļaundabīgo audzēju attīstības risku pacientiem, kas ārstēti ar TNF-bloķējošiem līdzekļiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Apsverot TNF-bloķējošās terapijas nozīmēšanu pacientiem ar ļaundabīgu audzēju anamnēzē vai terapijas turpināšanu pacientiem, kuriem radies ļaundabīgs audzējs, jāievēro piesardzība.

Piesardzība jāievēro arī pacientiem ar psoriāzi un plašu imūnsupresīvu terapiju vai ilgstošu PUVA terapiju anamnēzē.

Pēcreģistrācijas periodā ar TNF-blokatoriem (tostarp arī ar infliksimabu) ārstētiem bērniem, pusaudžiem un gados jauniem pieaugušajiem (līdz 22 gadu vecumam) gadījumos, kad ārstēšana sāka līdz 18 gadu vecumam, ir aprakstīti ļaundabīgi audzēji, no kuriem daži bijuši ar letālu iznākumu. Aptuveni pusē gadījumu tās bija limfomas. Pārējos gadījumos ir novēroti daudzu un dažādu veidu ļaundabīgi audzēji, tajā skaitā arī reti ļaundabīgi audzēji, kas parasti ir saistīti ar imūnās sistēmas nomākumu. Ar TNF-blokatoriem ārstētiem pacientiem nevar izslēgt ļaundabīgu audzēju attīstības risku.

Pēcreģistrācijas periodā ar TNF-blokatoriem (tajā skaitā arī ar infliksimabu) ārstētajiem pacientiem ir aprakstīta hepatosplēniska T šūnu limfoma (HSTŠL). Šim reti sastopamajam T šūnu limfomas veidam ir raksturīga ļoti agresīva slimības gaita, kas parasti ir letāla. Gandrīz visi šie pacienti vienlaikus ar TNF blokatoriem (vai tieši pirms to lietošanas) bija saņēmuši terapiju ar azatiopriņu vai 6-merkaptopurīnu. Lielākā daļa ar infliksimaba lietošanu saistītie gadījumi ir aprakstīti pacientiem ar Krona slimību vai čūlaino kolītu un tie visvairāk ir aprakstīti pusaužu zēniem un gados jauniem pieaugušiem vīriešiem. Rūpīgi jāapsver iespējamais ar AZA vai 6-MP un infliksimaba kombinācijas lietošanu saistītais risks. Pacientiem, kas ārstēti ar infliksimabu, nevar izslēgt hepatosplēniskas T šūnu limfomas risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem ārstēšanā lietoja TNF-blokatorus, tajā skaitā infliksimabu, ziņots par melanomas un Merkela šūnu karcinomas gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ieteicama periodiska ādas pārbaude, īpaši pacientiem ar ādas vēža riska faktoriem.

Populācijas retrospektīvā kohortas pētījumā, izmantojot Zviedrijas nacionālā veselības reģistra datus, atklāta palielināta dzemdes kakla vēža sastopamība sievietēm ar reimatoīdo artrītu, kas ārstētas ar infliksimabu, salīdzinot pacientēm, kas nav ārstētas ar bioloģiskām zālēm, vai vispārējo populāciju, ietverot par 60 gadiem vecākus cilvēkus. Sievietēm, kas ārstētas ar infliksimabu, arī tām, kas vecākas par 60 gadiem, jāturpina periodiski veikt skrīningu.

Visiem pacientiem ar čūlaino kolītu, kuriem ir paaugstināts displāzijas vai resnās zarnas vēža risks (piemēram, pacientiem ar ilgstošu čūlaino kolītu vai primāru sklerozējošu holangītu) vai kuriem anamnēzē ir displāzija vai resnās zarnas vēzis, pirms ārstēšanas un visā slimības laikā regulāri jāveic displāzijas skrīnings. Izmeklēšanā jāietver kolonoskopija un biopsijas saskaņā ar vietējiem ieteikumiem. Pašreiz pieejamie dati neuzrāda, ka ārstēšana ar infliksimabu ietekmē displāzijas vai resnās zarnas vēža rašanās risku.

Tā kā nav apstiprināts iespējamais paaugstinātais vēža rašanās risks pacientiem ar nesen diagnosticētu displāziju, kas tiek ārstēti ar infliksimabu, veselības speciālistam rūpīgi jāizvērtē pastāvīgās terapijas risks un ieguvumi katram pacientam.

Sirds mazspēja

Infliksimabs jālieto piesardzīgi pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (1./2. klase pēc *NYHA*). Pacienti uzmanīgi jānovēro, un infliksimabu nedrīkst turpināt ievadīt pacientiem, kuriem rodas jauni simptomi vai pastiprinās jau esošie sirds mazspējas simptomi (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

Hematoloģiskās reakcijas

Saņemti ziņojumi par pancitopēniju, leikopēniju, neitropēniju un trombocitopēniju pacientiem, kuri saņem TNF-blokatorus, tajā skaitā infliksimabu. Visiem pacientiem jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību, ja viņiem rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva izmaiņām (piemēram, pastāvīgs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums). Infliksimaba terapijas pārtraukšana jāapsver pacientiem, kuriem ir apstiprinātas nozīmīgas hematoloģiskas patoloģijas.

Citi

Plānojot ķirurģisku manipulāciju, jāņem vērā ilgais infliksimaba eliminācijas pusperiods. Pacients, kuram infliksimaba lietošanas laikā nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās, rūpīgi jānovēro, vai nerodas infekciju un citas komplikācijas, un atbilstoši jārīkojas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Neveiksmīga Krona slimības ārstēšana var norādīt uz fiksētu fibrozu striktūru klātbūtni, kam būtu nepieciešama ķirurģiska ārstēšana. Nav pierādījumu, kas liecinātu, ka infliksimabs pasliktina vai rada fibrozus sašaurinājumus.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Nopietnu infekciju biežums ar infliksimabu ārstētiem 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem bija lielāks nekā par 65 gadiem jaunākiem pacientiem. Dažos gadījumos bija letāls iznākums. Ārstējot gados vecākus pacientus, īpaša uzmanība jāpievērš infekcijas riskam (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pediatrikā populācija

Infekcijas

Klīniskos pētījumos pediatrikiem pacientiem ziņots par proporcionāli biežāku infekcijas rašanos nekā pieaugušajiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Vakcinēšana

Visiem pediatrikiem pacientiem pirms infliksimaba lietošanas uzsākšanas, ja iespējams, ieteicams veikt visas vakcinācijas atbilstoši pašlaik spēkā esošajam vakcinācijas kalendāram. Pediatrikie pacienti, kuri tiek ārstēti ar infliksimabu, vienlaicīgi var saņemt vakcīnas, izņemot dzīvās (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu).

Ļaundabīgi audzēji un limfoproliferatīvas slimības

Bērniem, pusaudžiem un jauniem pieaugušajiem (līdz 22 gadu vecumam), kuriem ievadīts TNF-blokators (terapija sāka ≤18 gadu vecumā), tajā skaitā infliksimabs, pēcreģistrācijas periodā ziņots par ļaundabīgiem audzējiem, kas dažos gadījumos bijuši letāli. Aptuveni puse gadījumu bija limfomas. Pārējos gadījumos tika novēroti dažādi ļaundabīgi audzēji, tajā skaitā retos gadījumos ļaundabīgi audzēji, kas parasti ir saistīti ar imūnās sistēmas nomākumu. Bērniem un pusaudžiem, kuri saņēmuši terapiju ar TNF-blokatoriem, nevar izslēgt ļaundabīga audzēja attīstības risku.

Pēcreģistrācijas periodā pacientiem, kuriem ievadīti TNF-blokatori, tajā skaitā infliksimabs, ziņots par hepatosplēnisku T šūnu limfomu. Šīs retā veida T šūnu limfomas norise ir ļoti agresīva, un parasti tā beidzas letāli. Gandrīz visi šie pacienti vienlaikus ar TNF blokatoriem (vai tieši pirms to lietošanas) bija saņēmuši terapiju ar azatiopriņu vai 6-merkaptopurīnu. Lielākā daļa gadījumu pēc infliksimaba lietošanas radušies pacientiem ar Krona slimību vai čūlaino kolītu, un vairumā ziņoto gadījumu

blakusparādības radās pusaugu zēniem vai jauniem pieaugušiem vīriešiem. Rūpīgi jāapsver iespējama risks, ko rada AZA vai 6-MP un infliksimaba kombinācijas lietošana. Pacientiem, kuriem ievadīts infliksimabs, nevar izslēgt hepatosplēniskas T šūnu limfomas attīstības risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nātrija saturs

Inflectra satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”. Tomēr zāles Inflectra tiek atšķaidītas ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām. Tas ir jāņem vērā pacientiem, kuriem noteikta diēta ar kontrolētu nātrija daudzumu (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Polisorbāta 80 saturs

Inflectra satur 0,5 mg polisorbāta 80 katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,05 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Reimatoīdā artrīta, psoriātiskā artrīta un Krona slimības pacientiem novērots, ka vienlaicīga metotreksāta un citu imūnmodulatoru lietošana samazina antivielu veidošanos pret infliksimabu un palielina infliksimaba koncentrāciju plazmā. Tomēr šie rezultāti ir apšaubāmi nepilnīgo infliksimaba un infliksimaba antivielu serumā noteikšanas metožu dēļ.

Kortikosteroīdiem nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz infliksimaba farmakokinētiku.

Infliksimaba lietošana kopā ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem, kurus lieto tādu pašu stāvokļu ārstēšanā kā ar infliksimabu, tajā skaitā anakinru un abataceptu, nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vakcinācija ar dzīvām vakcīnām un vienlaicīga infliksimaba lietošana nav ieteicama. Ieteicams arī 12 mēnešus pēc dzimšanas dzīvas vakcīnas neievadīt zīdaiņiem, kas *in utero* bijuši pakļauti infliksimaba ietekmei. Ja zīdaiņim infliksimaba līmenis serumā nav nosakāms vai infliksimabs lietots tikai grūtniecības pirmajā trimestrī, dzīvas vakcīnas ievadīšanu var apsvērt pēc iespējas agrāk, ja ir skaidri paredzams klīniskais ieguvums konkrētajam zīdaiņim (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzīvu vakcīnu ievadīšana ar krūti barotiem zīdaiņiem laikā, kad māte lieto infliksimabu, netiek ieteikta, izņemot gadījumus, ja infliksimaba līmenis zīdaiņa serumā nav nosakāms (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

Terapeitiskos infekcijas ierosinātājus neiesaka lietot vienlaikus ar infliksimabu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāapsver efektīvas kontracepcijas metodes lietošana, lai novērstu grūtniecību, un jāturpina tās lietošana vēl vismaz 6 mēnešus pēc pēdējās infliksimaba lietošanas.

Grūtniecība

Dati par vidēji lielu skaitu prospektīvi novērotu grūtniecību, kuru laikā lietots infliksimabs un kuru rezultāts bija dzīvu bērnu dzimšana ar zināmu iznākumu, tai skaitā apmēram 1100 grūtniecību, kur infliksimabs lietots pirmā trimestra laikā, neuzrāda anomāliju rādītāja palielināšanos jaundzimušajiem.

Ziemeļeiropā veiktā novērojuma pētījumā sievietēm, kuras grūtniecības laikā lietoja infliksimabu (ar imūnmodulatoriem/kortikosteroīdiem vai bez tiem, 270 grūtniecības), novēroja paaugstinātu (OR, 95% TI; p vērtība) ķeizargrieziena (1,50; 1,14-1,96; $p = 0,0032$), priekšlaicīgu dzemdību (1,48; 1,05-2,09; $p = 0,024$), grūtniecības laikam neatbilstoši maza augļa (2,79; 1,54-5,04; $p = 0,0007$) un maza dzimšanas svara (2,03; 1,41-2,94; $p = 0,0002$) risku, salīdzinot ar sievietēm, kuras lietoja tikai imūnmodulatorus un/vai kortikosteroīdus (6460 grūtniecības). Iespējamā infliksimaba iedarbības un/vai pamatslimības smaguma loma šādu iznākumu gadījumā vēl nav noskaidrota.

Tā kā infliksimabs inhibē TNF_{α} , tā lietošana grūtniecības laikā varētu ietekmēt jaundzimušā normālo imūnās sistēmas atbildes reakciju. Augļa attīstības toksicitātes pētījumā, kas veikts ar pelēm, izmantojot analogas antivielas, kas selektīvi inhibē peles TNF_{α} funkcionālo aktivitāti, netika iegūti pierādījumi par toksicitāti mātei, embriotoksicitāti vai teratogenitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pieejamā klīniskā pieredze ir ierobežota. Infliksimabu grūtniecības laikā drīkst lietot tikai tad, ja tas ir noteikti nepieciešams.

Infliksimabs šķērso placentu, un tas atklāts zīdaiņu serumā līdz 12 mēnešiem pēc dzimšanas. Pēc pakļaušanas infliksimaba ietekmei *in utero* zīdaiņiem var būt paaugstināts infekcijas risks, tajā skaitā nopietnas diseminētas infekcijas, kas var izraisīt letālu iznākumu. Dzīvu vakcīnu (piemēram, BCG) lietošana zīdaiņiem, kas prenatāli pakļauti infliksimaba ietekmei, nav ieteicama 12 mēnešus pēc dzimšanas (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu). Ja zīdainim infliksimaba līmenis serumā nav nosakāms vai infliksimabs lietots tikai grūtniecības pirmajā trimestrī, dzīvas vakcīnas ievadīšanu var apsvērt pēc iespējas agrāk, ja ir skaidri paredzams klīniskais ieguvums konkrētajam zīdainim. Ziņots arī par agranulocitozes gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Ierobežoti dati no publikācijām liecina, ka atklātais infliksimaba līmenis cilvēka pienā ir zems un ir koncentrācijās līdz 5% no līmeņa mātes serumā. Infliksimabs ir noteikts arī zīdaiņa serumā pēc uzņemšanas ar krūts pienu. Lai gan ir sagaidāms, ka sistēmiskā iedarbība ar krūti barotiem zīdaiņiem būs vāja, jo infliksimabs lielā mērā sadalās gremošanas traktā, dzīvu vakcīnu ievadīšana ar krūti barotam zīdainim, kamēr viņa māte saņem infliksimabu, nav ieteicama, izņemot gadījumus, ja infliksimaba līmenis zīdaiņa serumā nav nosakāms. Var apsvērt infliksimaba lietošanu barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Preklīniskie dati ir nepietiekami, lai izdarītu secinājumus par infliksimaba ietekmi uz auglību un vispārējo reproduktīvo funkciju (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Inflectra var būt maza ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pēc infliksimaba lietošanas iespējams reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos biežāk ziņotā nevēlamā zāļu blakusparādība (ZBP) bija augšējo elpceļu infekcija, kas radās 25,3% pacientu infliksimaba grupā un 16,5% pacientu kontroles grupā. Nopietnākās ar TNF-blokatoru lietošanu saistītās ZBP, par kādām ziņots infliksimaba lietotājiem, ir HBV reaktivizācija, sastrēguma sirds mazspēja, nopietna infekcija (tajā skaitā sepse, oportūniska infekcija un tuberkuloze), seruma slimība (vēlīnas paaugstinātas jutības reakcijas), hematoloģiskas reakcijas, sistēmiska sarkanā vilkēde/vilkēdei līdzīgs sindroms, demielinizējošas slimības, hepatobiliāras komplikācijas, limfoma, HSTŠL, leukēmija, Merkela šūnu karcinoma, melanoma, ļaundabīgi audzēji bērniem, sarkoidoze/sarkoidozei līdzīga reakcija, zarnu vai perianāls abscess (Krona slimības gadījumā) un nopietnas infūzijas reakcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā norādītas ZBP atbilstoši klīniskos pētījumos iegūtai pieredzei, kā arī blakusparādības, dažas ar letālu iznākumu, kas novērotas pēcreģistrācijas periodā. Katrā orgānu sistēmu klasē blakusparādības ir norādītas atbilstoši sastopamības biežumam, izmantojot šādas kategorijas: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula

Nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā

<i>Infekcijas un infestācijas</i>	
Ļoti bieži:	vīrusu infekcija (piemēram, gripa, herpes vīrusa infekcija).
Bieži:	bakteriālas infekcijas (piemēram, sepse, celulīts, abscess).
Retāk:	tuberkuloze, sēnīšu infekcijas (piemēram, kandidoze, onihomikoze).
Reti:	meningīts, oportūnistiskas infekcijas (piemēram, invazīva sēnīšu infekcija [pneimocistoze, histoplazmoze, aspergiloze, kokcidioidomikoze, kriptokokoze, blastomikoze], bakteriālas infekcijas [atipiska mikobaktēriju infekcija, listerioze, salmoneloze] un vīrusa infekcijas [citomegalovīrusa]), parazītu infekcijas, B hepatīta reaktivācija.
Nav zināms:	Vakcinēšanas izraisīta infekcija (pēc infliksimaba ietekmes <i>in utero</i>)*
<i>Ļaundabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</i>	
Reti:	limfoma, neHodžkina limfoma, Hodžkina slimība, leikoze, melanoma, dzemdes kakla vēzis.
Nav zināms:	hepatosplēniska T šūnu limfoma (galvenokārt pusaudžiem un jauniem pieaugušiem vīriešiem ar Krona slimību vai čūlaino kolītu), Merkela šūnu karcinoma, Kapoši sarkoma.
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>	
Bieži:	neitropēnija, leukopēnija, anēmija, limfadenopātija.
Retāk:	trombocitopēnija, limfopēnija, limfocitoze.
Reti:	agranulocitoze (arī zīdaiņiem, kas <i>in utero</i> bijuši pakļauti infliksimaba ietekmei), trombotiska trombocitopēniskā purpura, pancitopēnija, hemolītiskā anēmija, idiopātiska trombocitopēniskā purpura.
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>	
Bieži:	alerģisks elpošanas sistēmas simptoms.
Retāk:	anafilaktiska reakcija, vilkēdei līdzīgs sindroms, seruma slimība vai seruma slimībai līdzīga reakcija.
Reti:	anafilaktiskais šoks, vaskulīts, sarkoidozei līdzīga reakcija.
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	

Retāk:	dislipidēmija.
<i>Psihiskie traucējumi</i>	
Bieži:	depresija, bezmiegs.
Retāk:	amnēzija, uzbudinājums, apjukums, miegainība, nervozitāte.
Reti:	apātija.
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	galvassāpes.
Bieži:	vertigo, reibonis, hipoestēzija, parestēzija.
Retāk:	krampji, neiropātija.
Reti:	transversāls mielīts, centrālās nervu sistēmas demielinizējošas slimības (multiplajai sklerozei līdzīga slimība un redzes nerva iekaisums), perifēras demielinizējošas slimības (piemēram, Gijēna-Barē sindroms, hroniska iekaisīga demielinizējoša polineuropātija un multifokāla motorā neiropātija).
Nav zināms:	cerebrovaskulārie traucējumi, kas cieši laika ziņā saistīti ar infūziju.
<i>Acu bojājumi</i>	
Bieži:	konjunktivīts.
Retāk:	keratīts, periorbitāla tūska, miežgrauds.
Reti:	endoftalmīts.
Nav zināms:	pārejošs aklums infūzijas laikā vai 2 stundu laikā pēc tās.
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	
Bieži:	tahikardija, sirdsklauves.
Retāk:	sirds mazspēja (pirmreizēja vai esošās pastiprināšanās), aritmija, sinkope, bradikardija.
Reti:	cianoze, izsvīdums perikardā.
Nav zināms:	miokarda išēmija/miokarda infarkts
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	
Bieži:	hipotensija, hipertensija, ekhimoze, karstuma viļņi, pietvīkums.
Retāk:	perifēra išēmija, tromboflebīts, hematoma.
Reti:	asinsrites mazspēja, petēhijas, asinsvadu spazmas.
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	
Ļoti bieži:	augšējo elpceļu infekcija, sinusīts.
Bieži:	dziļo elpceļu infekcija (piemēram, bronhīts, pneimonija), dispnoja, epistakse.
Retāk:	plaušu tūska, bronhu spazmas, pleirīts, izsvīdums pleirā.
Reti:	intersticiāla plaušu slimība (tajā skaitā strauji progresējoša slimība, plaušu fibroze un pneimonīts).
<i>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	sāpes vēderā, slikta dūša.
Bieži:	asiņošana kuņģa un zarnu traktā, caureja, dispepsija, gastroezofageāls atvēršanās, aizcietējums.
Retāk:	zarnas perforācija, zarnas stenoze, divertikulīts, pankreatīts, heilīts.
<i>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi</i>	
Bieži:	aknu darbības traucējumi, paaugstināts transamināžu līmenis.
Retāk:	hepatīts, hepatocelulārs bojājums, holecistīts.
Reti:	autoimūns hepatīts, dzelte.
Nav zināms:	aknu mazspēja.
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
Bieži:	psoriāzes rašanās vai paasinājums, tajā skaitā pustulāra psoriāze (galvenokārt uz plaukstām un pēdām), nātrene, izsitumi, nieze, hiperhidroze, sausa āda, sēnīšu izraisīts dermatīts, ekzēma, alopecija.
Retāk:	bulozi izsitumi, seboreja, rozācija, ādas papiloma, hiperkeratoze, patoloģiska ādas pigmentācija.
Reti:	toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms, daudzformu eritēma, furunkuloze, lineāra IgA bullozā dermatoze (LABD), akūta ģeneralizēta eksantematosa pustuloze (AGEP), lihenoidas reakcijas.
Nav zināms:	dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās.

<i>Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
Bieži:	artralģija, mialģija, muguras sāpes.
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	
Bieži:	urīnceļu infekcija.
Retāk:	pielonefrīts.
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>	
Retāk:	vaginīts.
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Ļoti bieži:	ar infūziju saistīta reakcija, sāpes.
Bieži:	sāpes krūtīs, nespēks, drudzis, reakcija injekcijas vietā, drebuļi, tūska.
Retāk:	brūču dzīšanas traucējumi.
Reti:	granulomatozi bojājumi.
<i>Izmeklējumi</i>	
Retāk:	pozitīvs rezultāts autoantivielu testā, palielināta ķermeņa masa ¹ .
Reti:	patoloģisks komplementa faktors.
<i>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</i>	
Nav zināms	komplikācijas pēc procedūras (tajā skaitā infekciju un citas komplikācijas).

* tajā skaitā govju tuberkuloze (diseminēta BCG infekcija), skatīt 4.4. apakšpunktu.

¹ Par visām indikācijām ar pieaugušajiem veikto klīnisko pētījumu kontrolētā perioda 12. mēnesī ķermeņa masas pieauguma mediāna starp infliksimaba lietotājiem bija 3,50 kg, salīdzinot ar placebo lietotājiem – 3,00 kg. Iekaisīgu zarnu slimību indikāciju gadījumā ķermeņa masas pieauguma mediāna starp infliksimaba lietotājiem bija 4,14 kg, salīdzinājumā ar placebo lietotājiem – 3,00 kg, savukārt, reimatoloģisko indikāciju gadījumā ķermeņa masas pieauguma mediāna starp infliksimaba lietotājiem bija 3,40 kg, salīdzinājumā ar placebo lietotājiem – 3,00 kg.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Ar infūziju saistītas reakcijas

Klīniskajos pētījumos ar infūziju saistītu reakciju definēja kā jebkādu nevēlamu notikumu infūzijas laikā vai 1 stundas laikā pēc infūzijas. III fāzes klīniskajos pētījumos ar infūziju saistīta reakcija radās 18% ar infliksimabu ārstēto pacientu un — salīdzinājumam — 5% ar placebo ārstēto pacientu. Kopumā ar infūziju saistīta reakcija radās proporcionāli lielākam skaitam ar infliksimaba monoterapiju ārstēto pacientu nekā pacientiem, kuri infliksimabu saņēma kopā ar imūnmodulatoriem. Aptuveni 3% pacientu tika pārtraukta ārstēšana ar infūziju saistītu reakciju dēļ, un visi pacienti atlaba, lietojot medikamentozu terapiju vai bez tās. No pacientiem, kuri tika ārstēti ar infliksimabu un kuriem radās ar infūziju saistīta reakcija indukcijas fāzē līdz 6. nedēļai, 27% radās ar infūziju saistīta reakcija uzturošās terapijas periodā — laikā no 7. līdz 54. nedēļai. No pacientiem, kuriem indukcijas fāzē ar infūziju saistītas reakcijas netika novērotas, 9% radās ar infūziju saistīta reakcija uzturošās terapijas laikā.

Klīniskajā pētījumā pacientiem, kuriem bija reimatoīdais artrīts (ASPIRE), pirmās 3 infūzijas bija jāievada 2 stundu laikā. Turpmāko infūziju laiku pacientiem, kuriem nebija radušās smagas ar infūziju saistītas reakcijas, varēja saīsināt, bet ne īsāku par 40 minūtēm. Šajā pētījumā sešdesmit seši procenti pacientu (686 no 1 040) saņēma vismaz vienu saīsinātu infūziju, kuras ilgums bija 90 minūtes vai mazāk, un 44% pacientu (454 no 1 040) saņēma vismaz vienu saīsinātu infūziju, kuras ilgums bija 60 minūtes vai mazāk. Ar infliksimabu ārstētajiem pacientiem, kuri saņēma vismaz vienu saīsinātu infūziju, 15% pacientu novēroja ar infūziju saistītas reakcijas, bet 0,4% pacientu šīs reakcijas bija smagas.

Klīniskajā pētījumā pacientiem ar Krona slimību (SONIC), ar infūziju saistītas reakcijas radās 16,6% (27/163) pacientu, kuri saņēma infliksimaba monoterapiju, 5% (9/179) pacientu, kuri saņēma infliksimabu kombinācijā ar AZA un 5,6% (9/161) pacientu, kuri saņēma AZA monoterapiju. Novērota viena nopietna ar infūziju saistīta reakcija (<1%) pacientam, kurš saņēma infliksimaba monoterapiju.

Pēcreģistrācijas periodā anafilaksei līdzīgas reakcijas, tajā skaitā balsenes/rīkles tūska un smagas bronhu spazmas, un krampju gadījumi tiek saistīti ar infliksimaba lietošanu (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Infliksimaba infūzijas laikā vai 2 stundas pēc tās beigām aprakstīti pārejoša redzes zuduma gadījumi. Ziņots par miokarda išēmijas/infarkta un aritmijas gadījumiem (daži letāli), daži cieši saistīti ar infliksimaba infūziju, ziņots arī par cerebrovaskulāriem traucējumiem, kas cieši laika ziņā saistīti ar infliksimaba infūziju.

Infūzijas reakcijas pēc atkārtotas infliksimaba ievadīšanas

Klīniskais pētījums pacientiem ar vidēji smagu vai smagu psoriāzi tika plānots, lai novērtētu ilgstošas uzturošās terapijas efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar atkārtotu terapiju ar infliksimaba indukcijas shēmu (ne vairāk par četrām infūzijām 0., 2., 6. un 14. nedēļā) pēc slimības uzliesmojuma. Pacienti nesaņēma nekādu vienlaicīgu imūnsupresīvu terapiju. Atkārtotās terapijas grupā 4% (8/219) pacientu bija smagas infūzijas reakcijas salīdzinājumā ar <1% (1/222) uzturošās terapijas grupā. Vairums smago infūzijas reakciju radās pēc otrās infūzijas 2. nedēļā. Starplaiks starp pēdējo balstdevu un pirmo atkārtotās indukcijas devu variēja no 35 līdz 231 dienai. Simptomi bija, bet ne tikai, aizdusa, nātrene, sejas tūska un hipotensija. Visos gadījumos ārstēšana ar infliksimabu tika pārtraukta un/vai tika sākta cita terapija, un pazīmes un simptomi pilnībā izzuda.

Vēlīna paaugstināta jutība

Klīniskajos pētījumos vēlīnas paaugstinātas jutības reakcijas bija retāk sastopamas un tika novērotas pēc mazāk nekā 1 gada ilgiem infliksimaba lietošanas pārtraukumiem. Psoriāzes pētījumos vēlīnas paaugstinātas jutības reakcijas radās terapijas sākumā. Pazīmes un simptomi ietvēra mialģiju un/vai artralģiju ar drudzi un/vai izsitumiem, dažiem pacientiem bija arī nieze, sejas, roku vai lūpu tūska, apgrūtināta rīšana, nātrene, rīkles iekaisums un galvassāpes.

Dati par vēlīnas paaugstinātas jutības reakciju sastopamību pēc infliksimaba lietošanas pārtraukšanas ilgāk par 1 gadu nav pietiekami, bet klīniskajos pētījumos iegūtie ierobežotie dati liecina par vēlīnas paaugstinātas jutības reakciju riska paaugstināšanos līdz ar infliksimaba lietošanas pārtraukuma ilguma palielināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienu gadu ilgā klīniskā pētījumā ar atkārtotām infūzijām pacientiem ar Krona slimību (ACCENT I pētījums) seruma slimībai līdzīgu reakciju sastopamība bija 2,4%.

Imunogenitāte

Pacientiem, kuriem radās antivielas pret infliksimabu, daudz biežāk (apmēram 2-3 reizes) radās ar infūziju saistītas reakcijas. Papildus imūnsupresantu lietošana samazināja ar infūziju saistīto reakciju biežumu.

Klīniskos pētījumos, kur tika lietotas 1 un vairākas infliksimaba devas no 1 līdz 20 mg/kg robežās, antivielas pret infliksimabu tika konstatētas 14% no pacientiem, kas saņēma kādu imūnsupresantu terapiju, un 24% no pacientiem, kas nesaņēma imūnsupresantu terapiju. Reimatoīdā artrīta pacientiem, kas saņēma terapiju pēc ieteiktās atkārtotu devu shēmas kopā ar metotreksātu, 8% no pacientiem radās antivielas pret infliksimabu. Pacientiem ar psoriātisku artrītu, kas saņēma 5 mg/kg kopā ar metotreksātu vai bez tā, antivielas radās vidēji 15% pacientu (antivielas radās 4% pacientu, kas sākumā saņēma metotreksātu un 26% pacientu, kas sākumā nesaņēma metotreksātu). Krona slimības pacientiem, kuri saņēma uzturošo terapiju, antivielas pret infliksimabu radās vidēji 3,3% pacientu, kuri saņēma imūnsupresantu, un 13,3% pacientu, kuri nesaņēma imūnsupresantu. Antivielu sastopamība bija 2-3 reizes augstāka tiem pacientiem, kas tika ārstēti epizodiski. Metodoloģisko nepilnību dēļ negatīvie rezultāti neizslēdza antivielu esamību pret infliksimabu. Dažiem pacientiem, kuriem radās augsti antivielu titri pret infliksimabu, tika novērota samazināta efektivitāte. Psoriāzes pacientiem, kas ārstēti ar infliksimabu uzturošās shēmas ietvaros, vienlaikus nelietojot imūnmodulatorus, aptuveni 28% gadījumu veidojās antivielas pret infliksimabu (skatīt 4.4. apakšpunktu „Infūzijas reakcijas un paaugstināta jutība”).

Infekcijas

Pacientiem, kas saņēma infliksimabu, tika novērota tuberkuloze, bakteriālas infekcijas, tajā skaitā sepse un pneimonija, invazīvas sēnīšu, vīrusu un citas oportūnistiskas infekcijas. Dažas no šīm infekcijām bija letālas. Visbiežāk aprakstītās oportūnistiskās infekcijas, kuru gadījumos mirstības rādītājs bija augstāks par 5%, ir pneimocistoze, kandidoze, listerioze un aspergiloze (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos 36% ar infliksimabu ārstētu pacientu radās infekcijas, salīdzinot ar 25% ar placebo ārstētu pacientu.

Reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos nopietnu infekciju rašanās, tai skaitā pneimonijas, bija salīdzinoši biežāk, ārstējot pacientus vienlaicīgi ar infliksimabu + metotreksātu, nekā lietojot metotreksāta monoterapiju, it sevišķi, lietojot 6 mg/kg vai lielākas devas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Atsevišķos ziņojumos, kas saņemti pēcreģistrācijas periodā, infekcijas bija visbiežāk novērotā nopietna nevēlamā reakcija. Daži gadījumi beigušies letāli. Gandrīz 50% ziņoto nāves gadījumu cēlonis bija infekcija. Ziņots par tuberkulozes, reizēm letālas, gadījumiem, to vidū par miliāru tuberkulozi un tuberkulozi ar ekstrapulmonāru lokalizāciju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ļaundabīgi audzēji un limfoproliferatīvi traucējumi

Klīniskos pētījumos ar infliksimabu, kur tika ārstēti 5 780 pacienti, kas atbilda 5 494 pacientgadiem, novēroti 5 limfomas gadījumi un 26 ne-limfomas ļaundabīgie audzēji, bet ar placebo ārstēto pacientu grupā limfomas gadījumi netika novēroti un novēroja 1 ne-limfomas ļaundabīgā audzēja gadījumu no 1 600 placebo pacientiem, kas atbilda 941 pacientgadam.

Ilgstošā infliksimaba klīnisko pētījumu drošuma novērošanā līdz 5 gadiem, kas atbilda 6 234 pacientgadiem (3 210 pacientiem), ziņots par 5 limfomas un 38 cita ļaundabīga audzēja (ne-limfomas) gadījumiem.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots arī par ļaundabīgu audzēju, tajā skaitā limfomas, gadījumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pētnieciskā klīniskā pētījumā pacientiem ar vidēji smagu vai smagu HOPS, kas bija smēķētāji pašlaik vai agrāk, 157 pieaugušos pacientus ārstēja ar infliksimabu līdzīgās devās kā reimatoīdā artrīta un Krona slimības gadījumā. Devīniem no šiem pacientiem radās ļaundabīgi audzēji, tajā skaitā 1 limfoma. Vidējais novērošanas ilgums bija 0,8 gadi (sastopamība 5,7% [95% TI 2,65%-10,6%]). Ziņots par vienu ļaundabīga audzēja gadījumu 77 kontroles pacientu grupā (vidējais novērošanas ilgums 0,8 gadi; sastopamība 1,3% [95% TI 0,03%-7,0%]). Lielākā daļa ļaundabīgo audzēju attīstījās plaušās vai galvā un kaklā.

Populācijas retrospektīvā kohortas pētījumā atklāta palielināta dzemdes kakla vēža sastopamība sievietēm ar reimatoīdo artrītu, kas ārstētas ar infliksimabu, salīdzinot ar pacientēm, kas nav ārstētas ar bioloģiskām zālēm, vai vispārējo populāciju, ietverot par 60 gadiem vecākus cilvēkus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bez tam, pēcreģistrācijas periodā ziņots par hepatosplēnisku T šūnu limfomu pacientiem, vairumā gadījumu ar Krona slimību un čūlaino kolītu, kas saņēmuši terapiju ar infliksimabu, un vairums šo gadījumu radušies pusaudžiem un jauniem pieaugušiem vīriešiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Sirds mazspēja

II fāzes pētījumā, kurā vērtēja infliksimaba lietošanu SSM gadījumā, lielāku mirstību sirds mazspējas pastiprināšanās dēļ novēroja ar infliksimabu ārstētiem pacientiem, īpaši tiem, kas saņēma vislielāko devu – 10 mg/kg (t.i., divreiz lielāku nekā maksimālā apstiprinātā deva). Šajā pētījumā 150 pacientiem

ar 3./4. klases (pēc NYHA) SSM (kreisā kambara izsviedes frakcija $\leq 35\%$) ievadīja trīs infliksimaba infūzijas 5 mg/kg, 10 mg/kg vai placebo 6 nedēļas. Pēc 38 nedēļām 9 no 101 ar infliksimabu ārstētā pacienta (2 saņēma 5 mg/kg un 7 – 10 mg/kg) nomira salīdzinājumā ar vienu nāves gadījumu 49 ar placebo ārstēto pacientu grupā.

Pēcregistrācijas periodā ir bijuši ziņojumi par sirds mazspējas pastiprināšanos ar vai bez identificētiem veicinošiem faktoriem pacientiem, kuri lietoja infliksimabu. Pēcregistrācijas periodā ir arī bijuši ziņojumi par jauniem, iepriekš nenovērotiem sirds mazspējas gadījumiem, tai skaitā arī tādiem pacientiem, kuriem iepriekš nav bijusi sirds-asinsvadu slimība. Daži no šiem pacientiem bija jaunāki par 50 gadiem.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kas saņēma infliksimabu, tika novērota viegla vai vidēja ALAT un ASAT līmeņa paaugstināšanās bez progresēšanas līdz nopietnam aknu bojājumam. Tika novērota ALAT paaugstināšanās ≥ 5 reizes virs par normas augšējās robežas (NAR) (skatīt 2. tabulu). Tika novērota aminotransferāžu līmeņa paaugstināšanās (ALAT daudz biežāk nekā ASAT) lielākajai daļai infliksimaba grupas pacientu, salīdzinot ar kontroli, gan, lietojot infliksimabu monoterapijas veidā, gan, lietojot to kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Liela daļa aminotransferāžu noviržu bija pārejošas, tomēr nelielai pacientu daļai novēroja ilgstošāku to paaugstināšanos. Kopumā pacientiem, kuriem paaugstinājās ASAT un ALAT līmenis, simptomu nebija, un novirzes samazinājās vai izzuda, kā turpinot, tā arī pārtraucot infliksimaba lietošanu, vai arī nomaiņot citu vienlaicīgi lietoto terapiju. Pēcregistrācijas periodā pacientiem, kas lietoja infliksimabu, tika novērota dzelte un hepatīts, dažiem ar autoimūna hepatīta pazīmēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

2. tabula
Pacientu sadalījums pēc ALAT līmeņa pieauguma klīniskajos pētījumos

Indikācija	Pacientu skaits ³		Novērošanas laika mediāna (nedēļās) ⁴		$\geq 3 \times \text{NAR}$		$\geq 5 \times \text{NAR}$	
	placebo	Infliksi-mabs	placebo	Infliksi-mabs	placebo	Infliksi-mabs	placebo	Infliksi-mabs
Reimatoīdais artrīts ¹	375	1 087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Krona slimība ²	324	1 034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Krona slimība bērniem	N/P	139	N/P	53,0	N/P	4,4%	N/P	1,5%
Čūlainais kolīts	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Čūlainais kolīts bērniem	N/P	60	N/P	49,4	N/P	6,7%	N/P	1,7%
Ankilozējošais spondilīts	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Psoriātiskais artrīts	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Psoriasis vulgaris	281	1 175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

1. Placebo pacienti saņēma metotreksātu, bet infliksimaba pacienti saņēma gan infliksimabu, gan metotreksātu.
2. Placebo pacienti divos Krona slimības III fāzes pētījumos, ACCENT I un ACCENT II, saņēma sākuma devu 5 mg/kg infliksimaba pētījuma sākumā un placebo uzturošās terapijas fāzē. Pacienti, kuri tika randomizēti placebo uzturošās terapijas grupā un tad vēlāk pārcelti uz infliksimaba grupu, ALAT analīzē ir iekļauti infliksimaba grupā. IIIb fāzes Krona slimības pētījumā – SONIC, placebo pacienti saņēma AZA 2,5 mg/kg/dienā kā aktīvo kontroli papildus placebo infliksimaba infūzijām.
3. Pacientu skaits, kuriem tika izvērtēts ALAT līmenis.
4. Novērošanas laika mediāna pamatojas uz ārstēto pacientu datiem.

Antinukleārās antivielas (ANA)/antidubultspirāles DNS (dsDNS) antivielas

Aptuveni puse ar infliksimabu ārstētu pacientu klīniskajos pētījumos, kas bija ANA negatīvi sākumstāvoklī, pētījuma laikā kļuva par ANA pozitīviem, salīdzinot ar aptuveni vienu piekto daļu no placebo ārstētiem pacientiem. Anti-dsDNS antivielas radās aptuveni 17% ar infliksimabu ārstētu pacientu, salīdzinot ar 0% ar placebo ārstētiem pacientiem. Pēdējā novērtējumā anti-dsDNS pozitīvi bija 57% ar infliksimabu ārstētu pacientu. Tomēr ziņojumi par vilkēdi vai vilkēdei līdzīgu sindromu joprojām bija reti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Juvenīla reimatoīdā artrīta pacienti

Infliksimabs pētīts klīniskajā pētījumā ar 120 pacientiem (vecuma diapazons 4-17 gadi) ar aktīvu juvenīlo reimatoīdo artrītu, neraugoties uz metotreksāta lietošanu. Pacienti saņēma 3 vai 6 mg/kg infliksimaba 3 devu indukcijas shēmas veidā (attieciņi 0., 2. un 6. nedēļā vai 14., 16. un 20. nedēļā), kam katras 8 nedēļas sekoja uzturošā terapija kombinācijā ar metotreksātu.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Juvenīlā reimatoīdā artrīta pacientiem, kuri saņēma 3 mg/kg, infūzijas izraisītas reakcijas novēroja 35% pacientu, kamēr grupā, kas saņēma 6 mg/kg, reakcijas novēroja 17,5% pacientu. Infliksimaba 3 mg/kg grupā 4 pacientiem (no 60) novēroja smagas, infūzijas izraisītas reakcijas un 3 pacientiem ir aprakstītas reakcijas, kuras, iespējams, bija anafilaktiskas (2 no šiem pacientiem novērotās infūzijas reakcijas bija smagas). 6 mg/kg grupā 2 pacientiem (no 57) novēroja smagas, infūzijas izraisītas reakcijas un, iespējams, ka vienam no šiem pacientiem novērota anafilaktiska reakcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imunogenitāte

Antivielas pret infliksimabu radās 38% pacientu, kuri saņēma 3 mg/kg, kamēr pacientiem, kuri saņēma 6 mg/kg, tās radās 12% gadījumos. Salīdzinot ar 6 mg/kg grupu, 3 mg/kg grupā antivielu titrs bija ievērojami lielāks.

Infekcijas

Infekcijas novēroja 68% (41/60) bērnu, kuri 52 nedēļas saņēma 3 mg/kg, 65% (37/57) bērnu, kuri 38 nedēļas saņēma 6 mg/kg infliksimaba un 47% (28/60) bērnu, kuri 14 nedēļas saņēma placebo (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bērni ar Krona slimību

REACH pētījumā tika ziņots par šādām nevēlamām reakcijām, kas biežāk tika novērotas bērniem ar Krona slimību (skatīt 5.1. apakšpunktu), nekā pieaugušajiem ar Krona slimību: anēmija (10,7%), asinis izkārnījumos (9,7%), leukopēnija (8,7%), pietūkums (8,7%), vīrusa infekcija (7,8%), neitropēnija (6,8%), bakteriāla infekcija (5,8%) un elpceļu alerģiska reakcija (5,8%). Papildus tam tika ziņots par kaulu lūzumiem (6,8%), taču cēloņsakarība nav pierādīta. Citi īpaši apsvērumi aplūkoti turpmāk.

Ar infūziju saistītas reakcijas

REACH pētījumā 17,5% randomizētu pacientu bija 1 vai vairākas infūzijas izraisītas reakcijas. Nebija nopietnu infūzijas izraisītu reakciju, un 2 pacientiem REACH pētījumā bija nebūtiskas anafilaktiskas reakcijas.

Imunogenitāte

Antivielas pret infliksimabu tika atklātas 3 (2,9%) bērniem.

Infekcijas

REACH pētījumā par infekciju tika ziņots 56,3% randomizētu pacientu, kas tika ārstēti ar infliksimabu. Par infekciju tika ziņots biežāk pacientiem, kas saņēma infūziju reizi 8 nedēļās, salīdzinot ar tiem, kas saņēma infūziju reizi 12 nedēļās (attiecīgi 73,6% un 38,0%), bet nopietnas infekcijas bija 3 pacientiem, kas saņēma infūziju reizi 8 nedēļās, un 4 pacientiem, kas saņēma infūziju reizi 12 nedēļās uzturošās terapijas grupā. Visbiežāk tika ziņots par augšējo elpceļu infekciju un faringītu, un visbiežākā nopietnā infekcija, par kuru tika ziņots, bija abscess. Tika ziņots par trīs pneimonijas gadījumiem (1 nopietns) un diviem jostas rozes gadījumiem (abi viegli).

Čūlainais kolīts bērniem

Blakusparādības, par kurām tika ziņots čūlainā kolīta pētījumā bērniem (C0168T72) un čūlainā kolīta pētījumos pieaugušajiem (ACT 1 un ACT 2), kopumā bija līdzīgas. C0168T72 pētījumā visbiežākās blakusparādības bija augšējo elpceļu infekcijas, faringīts, sāpes vēderā, drudzis un galvassāpes. Visbiežākā blakusparādība bija čūlainā kolīta paasinājums, kuru biežāk novēroja pacientiem, kuriem devu ievadīja reizi 12 nedēļās, salīdzinot ar terapijas shēmu vienu reizi 8 nedēļās.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Kopumā 8 (13,3%) no 60 ārstēto pacientu bija viena vai vairākas infūzijas izraisītas reakcijas, 4 no 22 (18,2%) pacientiem, kuri saņēma infūziju reizi 8 nedēļās un 3 no 23 (13,0%) pacientiem, kuri saņēma infūziju reizi 12 nedēļās uzturošās terapijas grupā. Ziņojumu par nopietnām infūzijas izraisītām reakcijām nebija. Visas infūzijas izraisītas reakcijas bija vieglas vai vidēji smagas.

Imunogenitāte

Līdz 54. nedēļai antivielas pret infliksimabu tika atklātas 4 (7,7%) pacientiem.

Infekcijas

C0168T72 pētījumā tika ziņots par infekcijām 31 (51,7%) no 60 ārstētiem pacientiem, un 22 (36,7%) pacientiem bija nepieciešama iekšķīgi lietojama vai parenterāla antibakteriālā terapija. C0168T72 pētījumā pacientu ar infekciju īpatsvars bija līdzīgs kā Krona slimības pētījumā bērniem (REACH), taču lielāks nekā čūlainā kolīta pētījumos pieaugušajiem (ACT 1 un ACT 2). Kopējā saslimstība ar infekcijām C0168T72 pētījumā bija 13/22 (59%) pacientiem, kuri saņēma infūziju reizi 8 nedēļās uzturošās terapijas grupā, un 14/23 (60,9%) pacientiem, kuri saņēma infūziju reizi 12 nedēļās uzturošās terapijas grupā. Augšējo elpceļu infekcija (7/60 [12%]) un faringīts (5/60 [8%]) bija visbiežāk ziņotās elpošanas sistēmas infekcijas. Par nopietnām infekcijām ziņoja 12% (7/60) no visiem ārstētajiem pacientiem.

Šajā pētījumā bija vairāk pacientu 12-17 gadu vecuma grupā nekā 6-11 gadu vecuma grupā (45/60 [75,0%]) salīdzinājumā 15/60 [25,0%]). Lai gan pacientu skaits katrā apakšgrupā ir pārāk mazs, lai izdarītu jebkādu galīgo secinājumu par vecuma ietekmi uz zāļu lietošanas drošumu, jaunāko pacientu grupā bija lielāks pacientu īpatsvars ar nopietnām nevēlamām blakusparādībām un ar zāļu lietošanas pārtraukšanu nevēlamo blakusparādību dēļ nekā vecāko pacientu grupā. Kaut arī pacientu ar infekcijām īpatsvars bija lielāks jaunāko pacientu grupā, nopietnu infekciju proporcija bija līdzīga abās vecuma grupās. Kopumā nevēlamo blakusparādību un infūzijas izraisītu reakciju īpatsvars bija līdzīgs 6-11 un 12-17 gadu vecuma grupās.

Pēcregistrācijas pieredze

Pēcregistrācijas periodā spontānas nopietnas reakcijas, lietojot infliksimabu bērniem, bija ļaundabīgi audzēji, tajā skaitā hepatosplēniska T šūnu limfoma, pārejošas aknu enzīmu līmeņa novirzes, sistēmiskai sarkanai vilkēdei līdzīgi sindromi un pozitīvas autoantivielas (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Citas īpašās pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos pacientiem, kas ārstēti ar infliksimaba un metotreksāta kombināciju, nopietnu infekciju sastopamība bija lielāka vecuma grupā pēc 65 gadiem (11,3%) nekā pacientiem līdz 65 gadu vecumam (4,6%). Pacientiem, kas lietoja tikai metotreksātu, nopietnu infekciju sastopamība pacientiem pēc 65 gadu vecuma bija 5,2%, salīdzinot ar 2,7% pacientiem līdz 65 gadu vecumam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ziņojumu par pārdozēšanas gadījumiem nav. Vienreizējas devas līdz pat 20 mg/kg ievadītas bez toksiskas ietekmes.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, audzēja nekrozes faktora alfa (TNF α) inhibitori, ATĶ kods: L04AB02.

Inflectra ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Darbības mehānisms

Infliksimabs ir himēriska cilvēka un peles monoklonāla antivielas, kas ar lielu afinitāti saistās gan pie šķīstošām, gan transmembrānu TNF α formām, bet ne pie limfotoksīna α (TNF β).

Farmakodinamiskā iedarbība

Infliksimabs inhibē TNF α funkcionālo aktivitāti dažādās *in vitro* bioloģiskās testu sistēmās. Infliksimabs pasargāja no slimības transgēnās peles, kurām attīstās poliartrīts kā konstitucionālas cilvēka TNF α ekspresijas sekas, un, ievadot to pēc slimības sākuma, tas nodrošināja bojāto locītavu sadzīšanu. *In vivo* infliksimabs strauji veido stabilus kompleksus ar cilvēka TNF α – process, kas notiek vienlaikus ar TNF α bioloģiskās aktivitātes samazināšanos.

Reimatoīdā artrīta pacientu locītavās konstatēts paaugstināts TNF α daudzums, un tas korelē ar paaugstinātu slimības aktivitāti. Reimatoīdā artrīta gadījumā terapija ar infliksimabu mazināja iekaisuma šūnu infiltrāciju locītavas iekaisušās vietās, kā arī to molekulu ekspresiju, kuras nosaka celulāro adhēziju, hemotaksi un audu sabrukšanu. Pēc terapijas ar infliksimabu pacientu asins serumā samazinājās interleikīns-6 (IL-6) un C-reaktīvais proteīns (CRP), un reimatoīdā artrīta pacientiem ar samazinātu hemoglobīna līmeni attiecīgi paaugstinājās hemoglobīna līmenis salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni. Vēlāk nenovēroja būtisku limfocītu skaita samazināšanos perifērajās asinīs vai proliferatīvās atbildes reakcijas samazināšanos uz *in vitro* mitogēno stimulāciju salīdzinājumā ar neārstēto pacientu šūnām. Psoriāzes pacientiem ārstēšana ar infliksimabu izraisīja epidermas iekaisuma samazināšanos un keratocītu diferenciācijas normalizēšanos psoriātiskajos perēkļos. Psoriātiska artrīta gadījumā īslaicīga ārstēšana ar infliksimabu samazināja T šūnu un asinsvadu skaitu sinovijā un psoriātiski pārmainītā ādā.

Resnās zarnas biopsijas, kas ņemtas pirms un 4 nedēļas pēc infliksimaba lietošanas, histoloģiskā analizē konstatēja izteiktu nosakāmā TNF α samazināšanos. Infliksimaba terapija Krona slimības

pacientiem bija saistīta arī ar ievērojamu parasti paaugstinātā iekaisuma marķiera – C reaktīvā proteīna (CRP) – līmeņa pazemināšanos. Ar infliksimabu ārstētiem pacientiem minimāli tika ietekmēts kopējais leikocītu skaits perifēriskās asinīs, lai gan limfocītu, monocītu un neitrofilo leikocītu pārmaiņas atspoguļoja nobīdi normas robežu virzienā. Mononukleārās šūnas perifēriskās asinīs (PBMK – *peripheral blood mononuclear cells*) ar infliksimabu ārstētiem pacientiem uzrādīja nepavājinātu proliferatīvu atbildes reakciju uz kairinātāju, salīdzinot ar neārstētiem pacientiem. Pēc infliksimaba terapijas nenovēroja nozīmīgas citokīnu veidošanās pārmaiņas, ko radītu stimulētas PBMK. Biopsijā iegūtas zarnu gļotādas *lamina propria* mononukleāro šūnu analīze liecināja, ka infliksimaba terapijas rezultātā samazinājās TNF α un interferonu γ ekspresēt spējīgo šūnu skaits. Papildu histoloģiskie pētījumi sniedza pierādījumus, ka ārstēšana ar infliksimabu samazina iekaisuma šūnu infiltrāciju bojātā zarnu apvidū un iekaisuma marķieru klātbūtni šais apvidos. Ar infliksimabu ārstēto pacientu zarnu gļotādas endoskopisko pētījumu rezultāti uzrādīja gļotādas dzīšanas pazīmes.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Reimatoīdais artrīts pieaugušajiem

Infliksimaba efektivitāte tika izvērtēta divos daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos, pivotālos klīniskajos pētījumos: ATTRACT un ASPIRE. Abos pētījumos atļāva vienlaicīgi lietot stabilas folskābes, perorālo kortikosteroīdu (≤ 10 mg/dienā) un/vai nesteroido pretiekaisuma līdzekļu (NPL) devas.

Primārie mērķa kritēriji bija pazīmju un simptomu samazināšanās, vērtējot pēc Amerikas Reimatoloģijas koledžas kritērijiem (ACR20 pētījumā ATTRACT, laika perioda ACR-N pētījumā ASPIRE), strukturālo locītavu bojājumu novēršana, kā arī fizisko funkciju uzlabošanās. Pazīmju un simptomu samazināšanās tika noteikta kā uzlabošanās vismaz par 20% (ACR20) gan jutīgās, gan pietūkušās locītavās un 3 no 5 tālāk minētajiem kritērijiem: eksperta kopējais novērtējums (1), pacienta kopējais novērtējums (2), funkciju/darbnespējas apmērs (3), sāpju vizuāli analogā skala (4) un eritrocītu grimšanas ātrums vai C-reaktīvais proteīns (5). ACR-N izmanto tādas pašas kritērijus kā ACR20, ko aprēķina, izmantojot mazāko procentuālo uzlabošanos, vērtējot pietūkušo locītavu skaitu, jutīgo locītavu skaitu un vidējo no piecām atlikušām ACR atbildes reakcijas sastāvdaļām. Strukturālos locītavu bojājumus (erozijas un locītavas spraugas sašaurināšanās) gan rokās, gan pēdās noteica, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli kopējā *van der Heijde* modificētā Šarpa skalā (0-440). Pacienta fizisko funkciju vidējās pārmaiņas laika gaitā, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, noteica, izmantojot veselības stāvokļa novērtējuma aptauju (HAQ – *Health Assessment Questionnaire*; skala 0-3).

ATTRACT pētījumā vērtēja atbildes reakcijas pēc 30, 54 un 102 nedēļām placebo kontrolētā pētījumā 428 pacientiem ar reimatoīdo artrītu, neskatoties uz ārstēšanu ar metotreksātu. Aptuveni 50% pacientu bija 3. funkcionālās klases slimība. Pacienti saņēma placebo, infliksimabu 3 mg/kg vai 10 mg/kg 0., 2. un 6. nedēļā un tad ik pēc 4 vai 8 nedēļām. Visi pacienti saņēma stabilas metotreksāta devas (vidēji 15 mg/nedēļā) 6 mēnešus pirms iekļaušanas pētījumā un turpināja lietot stabilu devu visu pētījuma laiku.

54. nedēļas rezultāti (ACR20 kopējā *van der Heijde* modificētā Šarpa skala un HAQ) parādīti 3. tabulā. Augstākā klīniskās atbildes reakcijas pakāpe (ACR50 un ACR70) tika novērota visās infliksimaba grupās 30. un 54. nedēļā, salīdzinot ar tām, kas saņēma tikai metotreksātu.

54. nedēļā visās ar infliksimabu ārstēto pacientu grupās novēroja strukturālo locītavu bojājumu (erozijas un locītavas spraugas sašaurināšanās) progresēšanas palēnināšanos (3. tabula).

54. nedēļā novērotā ietekme saglabājās līdz 102. nedēļai. Tā kā vairāki pacienti pārtrauca dalību pētījumā, atšķirību apjomu infliksimaba un metotreksāta monoterapijas grupās nav iespējams noteikt.

3. tabula

Ietekme uz ACR20, strukturāliem locītavu bojājumiem un fiziskām funkcijām 54. nedēļā, ATTRACT

	Kontrol- grupa ^a	infliksimabs ^b				Visas infliksimaba grupas ^b
		3 mg/kg ik 8 ned.	3 mg/kg ik 4 ned.	10 mg/kg ik 8 ned.	10 mg/kg ik 4 ned.	
Pacienti ar ACR20 atbildes reakciju/pārbaudītie pacienti (%) ^c	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Kopējais punktu skaits ^d (<i>van der Heijde</i> modificēta Šarpa skala)						
Pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo līmeni (vidējais ± SN ^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
Mediāna (starpkvartīļu intervāls)	4,0 (0,5, 9,7)	0,5 (-1,5, 3,0)	0,1 (-2,5, 3,0)	0,5 (-1,5, 2,0)	-0,5 (-3,0, 1,5)	0,0 (-1,8, 2,0)
Pacienti bez pasliktināšanās/pārbaudītie pacienti (%) ^c	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
HAQ pārmaiņas laikā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli ^e (pārbaudītie pacienti)	87	86	85	87	81	339
Vidējais ± SN ^e	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

- a kontrolgrupa = visiem pacientiem bija aktīvs RA, neraugoties uz ārstēšanu ar nemainīgām metotreksāta devām 6 mēnešus pirms iekļaušanas pētījumā. Pētījuma laikā deva netika mainīta. Vienlaicīgi bija atļauta stabila perorālu kortikosteroīdu devu (≤ 10 mg dienā) un/vai NPL lietošana, papildus lietoja folātus.
- b visas infliksimaba devas lietoja kombinācijā ar metotreksātu un folātu, daži pacienti lietoja arī kortikosteroīdus un/vai NPL.
- c $p < 0,001$, katrai infliksimaba grupai, salīdzinot ar kontrolgrupu.
- d lielāki rādītāji liecina par lielāku locītavu bojājumu.
- e HAQ = *Health Assessment Questionnaire*; lielāki rādītāji liecina par mazāku darbnespēju.

ASPIRE pētījumā vērtēja atbildes reakcijas pēc 54 nedēļām 1 004 ar metotreksātu neārstētiem pacientiem ar agrīnu (slimības ilgums ≤ 3 gadi, vidēji 0,6 gadi) aktīvu reimatoīdo artrītu (vidējais pietūkušu un jutīgu locītavu skaits attiecīgi 19 un 31). Visi pacienti saņēma metotreksātu (deva optimizēta līdz 20 mg nedēļā līdz 8. nedēļai) un vai nu placebo, vai 3 mg/kg vai 6 mg/kg infliksimaba 0., 2. un 6. nedēļā un ik pēc 8 nedēļām pēc tam. 54. nedēļas rezultāti norādīti 4. tabulā.

Pēc 54 ārstēšanas nedēļām abas infliksimaba + metotreksāta devas sniedza statistiski nozīmīgi labāku pazīmju un simptomu uzlabošanos nekā metotreksāta monoterapija, ko vērtē pēc pacientu īpatsvara, kas sasniedz ACR20, 50 un 70 atbildes reakciju.

ASPIRE pētījumā vairāk nekā 90% pacientu bija vismaz divi novērtējami rentgenizmeklējumi. Strukturālo bojājumu progresēšanas ātruma mazināšanos novēroja 30. un 54. nedēļā infliksimaba un metotreksāta kombinētās terapijas grupā, salīdzinot ar metotreksāta monoterapiju.

4. tabula

Ietekme uz ACR_n, strukturāliem locītavu bojājumiem un fiziskām funkcijām 54. nedēļā, ASPIRE

	Placebo + MTX	Infliksimabs + MTX (metotreksāts)		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Kombinācijā
Randomizētie subjekti	282	359	363	722
ACR uzlabošanās procentuāli				
Vidējais ± SN ^a	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli kopējā <i>van der Heijde</i> -modificētā Šarpa skalā ^b				
Vidējais ± SN ^a	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Mediāna	0,43	0,00	0,00	0,00
Pret laiku koriģētā HAQ uzlabošanās no sākotnējā stāvokļa salīdzinājumā ar laika periodu no 30. līdz 54. nedēļai ^c				
Vidējais ± SN ^d	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

a p < 0,001, katrai infliksimaba grupai, salīdzinot ar kontrolgrupu.

b lielāki rādītāji liecina par lielāku locītavu bojājumu.

c HAQ = *Health Assessment Questionnaire*; lielāki rādītāji liecina par mazāku darbnespēju.

d p = 0,030 un < 0,001 attiecīgi 3 mg/kg un 6 mg/kg terapijas grupā salīdzinājumā ar placebo + MTX.

Dati, kas atbalsta devas titrēšanu reimatoīdā artrīta gadījumā, iegūti no ATTRACT, ASPIRE un START pētījuma. START bija randomizēts, daudzcentru, dubultmaskēts, 3 grupu, paralēlu grupu drošuma pētījums. Vienā no pētījuma grupām (2. grupā, n=329) pacientiem ar nepietiekamu atbildes reakciju tika atļauta devas titrēšana, palielinot devu par 1,5 mg/kg no 3 līdz 9 mg/kg. Vairumam šo pacientu (67%) devas titrēšana nebija nepieciešama. Klīnisku atbildes reakciju sasniedza 80% pacientu, kuriem bija nepieciešama devas titrēšana, un lielākai daļai no viņiem (64%) bija nepieciešama tikai vienreizēja devas palielināšana par 1,5 mg/kg.

Krona slimība pieaugušajiem

Indukcijas terapija vidēji smagas līdz smagas aktīvas Krona slimības gadījumā

Infliksimaba vienas devas terapijas efektivitāti vērtēja 108 pacientiem ar aktīvu Krona slimību (Krona slimības aktivitātes indekss (CDAI – *Crohn's Disease Activity Index*) ≥ 220 ≤ 400) randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā, devas – atbildes reakcijas vērtējošā pētījumā. No šiem 108 pacientiem 27 ārstēja ar ieteikto infliksimaba devu – 5 mg/kg. Visiem pacientiem iepriekšējā tradicionālā terapija nebija pietiekami efektīva. Bija atļauta vienlaicīga stabila tradicionālās terapijas devu lietošana, un 92% pacientu turpināja saņemt šo terapiju.

Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuriem bija klīniska atbildes reakcija, kas izteikta kā CDAI mazināšanās par ≥ 70 punktiem no sākotnējās vērtības pēc 4 nedēļām un bez Krona slimības zāļu devu palielināšanas vai ķirurģiskas iejaukšanās. Pacientus, kuriem 4. nedēļā novēroja iedarbību, novēroja līdz 12. nedēļai. Sekundārie mērķa kritēriji bija pacientu īpatsvars klīniskās remisijas fāzē 4. nedēļā (CDAI ≤ 150) un klīniskā atbildes reakcija laika gaitā.

4. nedēļā pēc vienreizējas devas ievadīšanas 22/27 (81%) ar infliksimabu ārstētiem pacientiem, kas saņēma 5 mg/kg devu, novēroja klīnisku atbildes reakciju, salīdzinot ar 4/25 (16%) ar placebo ārstētu pacientu (p < 0,001). 4. nedēļā 13/27 (48%) ar infliksimabu ārstētu pacientu sasniedza arī klīnisku remisiju (CDAI ≤ 150), salīdzinot ar 1/25 (4%) ar placebo ārstētu pacientu. Atbildes reakciju novēroja 2 nedēļu laikā, maksimumu – 4. nedēļā. Pēdējā pārbaudē 12. nedēļā 13/27 (48%) ar infliksimabu ārstētu pacientu vēl arvien varēja konstatēt iedarbību.

Uzturošā terapija vidēji smagas līdz smagas aktīvas Krona slimības gadījumā pieaugušajiem

Atkārtotas infliksimaba infūzijas lietošanas efektivitāte tika pētīta 1 gada klīniskajā pētījumā (ACCENT I).

Kopumā 573 pacienti ar aktīvu, vidēji smagu vai smagu Krona slimību ($\text{CDAI} \geq 220 \leq 400$) saņēma vienu 5 mg/kg infūziju 0. nedēļā. 178 no 580 iesaistītajiem pacientiem (30,7%) bija definēta smaga slimības pakāpe ($\text{CDAI} > 300$ un vienlaicīgi lietoti kortikosteroīdi un/vai imūnsupresanti), kas atbilst attiecīgajā indikācijā definētajai populācijai (skatīt 4.1. apakšpunktu). 2. nedēļā visi pacienti tika izvērtēti attiecībā uz klīnisko atbildes reakciju un randomizēti vienā no trijām terapijas grupām: placebo uzturošās terapijas grupā, 5 mg/kg uzturošās terapijas grupā un 10 mg/kg uzturošās terapijas grupā. Visas 3 grupas saņēma atkārtotas infūzijas 2., 6. nedēļā un ik pēc 8 nedēļām turpmāk.

No 573 randomizētajiem pacientiem 335 pacientiem (58%) novēroja klīnisko atbildes reakciju līdz 2. nedēļai. Šie pacienti tika klasificēti kā pacienti ar atbildes reakciju 2. nedēļā un tika iekļauti primārajā analīzē (skatīt 5. tabulu). Starp pacientiem, kuri tika klasificēti kā pacienti bez atbildes reakcijas 2. nedēļā, 32% (26/81) placebo uzturošās terapijas grupā un 42% (68/163) infliksimaba grupā klīnisko atbildes reakciju novēroja līdz 6. nedēļai. Vēlāk nebija atšķirības starp grupām attiecībā uz pacientu skaitu ar vēlīnu atbildes reakciju.

Viens no primārajiem mērķa kritērijiem bija pacientu ar klīnisku remisiju ($\text{CDAI} < 150$) īpatsvars 30. nedēļā un laiks, kurā pacienti zaudēja atbildes reakciju uz terapiju līdz 54. nedēļai. Kortikosteroīdu devas pakāpeniska samazināšana bija atļauta pēc 6. nedēļas.

5. tabula
Ietekme uz klīnisko atbildes reakciju un remisijas biežumu, dati no ACCENT I (pacienti, kuriem bija atbildes reakcija 2. nedēļā)

	ACCENT I (pacienti, kuriem bija atbildes reakcija 2. nedēļā)		
		Pacientu %	
	Placebo Balstterapija (n=110)	Infliksimabs Balstterapija 5 mg/kg (n=113) (p vērtība)	Infliksimabs Balstterapija 10 mg/kg (n=112) (p vērtība)
Laika mediāna līdz atbildes reakcijas zaudēšanai līdz 54. nedēļai	19 nedēļas	38 nedēļas (0,002)	>54 nedēļas (<0,001)
30. nedēļa			
Klīniskā atbildes reakcija ^a	27,3	51,3 (<0,001)	59,1 (<0,001)
Klīniskā remisija	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (<0,001)
Remisija bez steroīdu lietošanas	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
54. nedēļa			
Klīniskā atbildes reakcija ^a	15,5	38,1 (<0,001)	47,7 (<0,001)
Klīniskā remisija	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (<0,001)
Ilgstoša remisija bez steroīdu lietošanas ^b	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

a CDAI samazināšanās $\geq 25\%$ un ≥ 70 punktiem.

b CDAI < 150 30. un 54. nedēļā un nav saņemti kortikosteroīdi 3 mēnešus pirms 54. nedēļas pacientiem, kuri sākotnēji saņēma kortikosteroīdus.

Sākot ar 14. nedēļu, pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija uz ārstēšanu, bet kuriem vēlāk klīniskais ieguvums zuda, bija atļauts paaugstināt infliksimaba devu par 5 mg/kg no sākotnēji randomizētās devas. Astoņdesmit deviņi procenti (50/56) pacientu no tiem, kuri pēc 14. nedēļas zaudēja klīnisko atbildes reakciju, saņemot infliksimaba 5 mg/kg uzturošo terapiju, atguva atbildes reakciju, saņemot infliksimabu 10 mg/kg devā.

Infliksimaba uzturošās terapijas grupā, salīdzinot ar placebo uzturošās terapijas grupu, 30. un 54. nedēļā novēroja dzīves kvalitātes uzlabošanos, ar slimību saistītu hospitalizāciju biežuma un kortikosteroīdu lietošanas samazināšanos.

Infliksimabs ar vai bez AZA tika vērtēts randomizētā, dubultklā, aktīvā salīdzinājuma pētījumā (SONIC) 508 pieaugušiem pacientiem, kuriem bija vidēji smaga vai smaga Krona slimība (CDAI ≥ 220 ≤ 450), kuri nebija iepriekš ārstēti ar bioloģiskām zālēm un imūnsupresantiem un kuriem bija vidējais slimības ilgums 2,3 gadi. Sākumā 27,4% pacientu saņēma sistēmiskos kortikosteroīdus, 14,2% pacientu saņēma budezonīdu un 54,3% pacientu saņēma 5-ASA savienojumus. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu AZA monoterapiju, infliksimaba monoterapiju vai infliksimaba + AZA kombinēto terapiju. Infliksimabu ievadīja 5 mg/kg 0., 2. un 6. nedēļā un pēc tam ik pēc 8 nedēļām. AZA tika dots 2,5 mg/kg dienā.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija klīniska remisija 26. nedēļā bez kortikosteroīdu lietošanas, kas tika definēta kā pacienti ar klīnisku remisiju (CDAI < 150), kas vismaz 3 nedēļas nebija lietojuši iekšķīgi sistēmiskos kortikosteroīdus (prednizonu vai līdzīgus) vai budezonīdu devā > 6 mg/dienā. Rezultāti norādīti 6. tabulā. Pacientu īpatsvars ar gļotādas atveseļošanos 26. nedēļā bija ievērojami lielāks infliksimaba + AZA kombinācijas grupā (43,9%, $p < 0,001$) un infliksimaba monoterapijas grupās (30,1%, $p = 0,023$), salīdzinot ar AZA monoterapijas grupu (16,5%)

6. tabula
Pacientu īpatsvars, kuri sasniedza klīnisku remisiju 26. nedēļā bez kortikosteroīdu lietošanas, SONIC

	AZA monoterapija	Infliksimaba monoterapija	Infliksimabs + AZA kombinētā terapija
26. nedēļa			
Visi randomizētie pacienti	30,0% (51/170)	44,4% (75/169) (p=0,006)*	56,8% (96/169) (p<0,001)*

* p vērtība katrai ar infliksimabu ārstētai grupai, salīdzinot ar AZA monoterapiju.

Līdzīgas tendences klīniskas remisijas sasniegšanā bez kortikosteroīdu lietošanas novēroja 50. nedēļā. Turklāt, lietojot infliksimabu, novēroja dzīves kvalitātes uzlabošanos, nosakot pēc IBDQ.

Indukcijas terapija fistulas veidojošas, aktīvas Krona slimības gadījumā

Lietošanas efektivitāti vērtēja randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā 94 pacientiem ar fistulas veidojošu Krona slimību, kuriem fistulas bija vismaz 3 mēnešus. Trīsdesmit vienu no šiem pacientiem ārstēja ar 5 mg/kg infliksimaba. Aptuveni 93% pacientu iepriekš bija saņēmuši antibiotiku vai imūnsupresīvu terapiju.

Vienlaicīga stabilu tradicionālās terapijas devu lietošana bija atļauta, un 83% pacientu turpināja saņemt vismaz vienu no šīm terapijām. Pacienti saņēma trīs devas vai nu placebo, vai infliksimaba 0., 2. un 6. nedēļā. Pacientus novēroja 26 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvars, kuriem bija klīniska atbildes reakcija, kas izteikta kā sākotnējo fistulu, kas drenējas, viegli uzspiežot, skaita samazināšanās $\geq 50\%$ vismaz divās vizītēs pēc kārtas (ar 4 nedēļu starplaiku), bez lietoto zāļu devu palielināšanas vai ķirurģiskas iejaukšanās sakarā ar Krona slimību.

Sešdesmit astoņi procenti (21/31) ar infliksimabu ārstētu pacientu, kas saņēma 5 mg/kg devu shēmu, bija klīniska atbildes reakcija, salīdzinot ar 26% (8/31) ar placebo ārstētu pacientu ($p = 0,002$). Laika mediāna līdz atbildes reakcijai ar infliksimabu ārstēto pacientu grupā bija 2 nedēļas. Atbildes reakcijas ilguma mediāna bija 12 nedēļas. Turklāt 55% ar infliksimabu ārstētu pacientu slēdzās visas fistulas, salīdzinot ar 13% ar placebo ārstētu pacientu ($p = 0,001$).

Uzturošā terapija fistulas veidojošas, aktīvas Krona slimības gadījumā

Pacientiem ar fistulu veidojošu Krona slimību atkārtotas infliksimaba infūzijas efektivitāti pētīja 1 gadu ilgā klīniskajā pētījumā (ACCENT II). Pavisam kopā 306 pacienti saņēma 3 devas 5 mg/kg infliksimaba 0., 2. un 6. nedēļā. Sākotnēji 87% pacientu bija starpenes fistula, 14% - vēdera sienas fistula un 9% - rektovagināla fistula. CDAI novērtējuma punktu mediāna bija 180. 14. nedēļā 282 pacientiem novērtēja klīnisko atbildes reakciju un viņus randomizēja placebo vai 5 mg/kg infliksimaba lietošanai ik pēc 8 nedēļām līdz 46. nedēļai.

Pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija 14. nedēļā (195/282), analizēja primāro mērķa kritēriju, kas bija laiks no randomizācijas līdz klīniskās atbildes reakcijas zaudēšanai (skatīt 7. tabulu). Kortikosteroīdu devas pakāpeniska samazināšana bija atļauta pēc 6. nedēļas.

7. tabula
Ietekme uz klīnisko atbildes reakciju, dati no ACCENT II (pacienti, kuriem bija atbildes reakcija 14. nedēļā)

ACCENT II (pacienti, kuriem bija atbildes reakcija 14. nedēļā)			
	Placebo uzturošā terapija (n=99)	Infliksimabs uzturošā terapija (5 mg/kg) (n=96)	p-vērtība
Laika mediāna līdz atbildes reakcijas zaudēšanai līdz 54. nedēļai	14 nedēļas	>40 nedēļas	<0,001
54. nedēļa			
Klīniskā atbildes reakcija attiecībā uz fistulu (%) ^a	23,5	46,2	0,001
Pilnīga klīniskā atbildes reakcija attiecībā uz fistulu (%) ^b	19,4	36,3	0,009

a Drenējošos fistulu skaita samazināšanās par $\geq 50\%$, salīdzinot ar sākotnējo skaitu ≥ 4 nedēļu laikā.

b Nav nevienas drenējošas fistulas.

Sākot ar 22. nedēļu, pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija uz ārstēšanu, bet kas vēlāk to zaudēja, atļāva pāriet uz atkārtotu aktīvu ārstēšanu ik pēc 8 nedēļām, lietojot par 5 mg/kg infliksimaba lielāku devu par sākotnēji randomizēto. No pacientiem infliksimaba 5 mg/kg grupā, kuriem terapiju nomainīja fistulas atbildes reakcijas zuduma dēļ pēc 22. nedēļas, 57% (12/21) reaģēja uz atkārtotu ārstēšanu ar infliksimabu 10 mg/kg ik pēc 8 nedēļām.

Līdz 54. nedēļai nebija nozīmīgas atšķirības placebo grupas un infliksimaba grupas pacientiem attiecībā uz visu fistulu ilgstošu noslēgšanos, tādiem simptomiem kā proktalģija, abscesi un urīnceļu infekcija, vai arī ārstēšanas laikā jaunatklātām fistulām.

Balstterapija ar infliksimabu ik pēc 8 nedēļām nozīmīgi samazināja ar slimību saistīto hospitalizāciju un operāciju skaitu, salīdzinot ar placebo. Turklāt tika novērota kortikosteroīdu lietošanas samazināšanās un dzīves kvalitātes uzlabošanās.

Čūlainais kolīts pieaugušajiem

Infliksimaba drošums un efektivitāte tika novērtēta divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo-kontrolētos klīniskajos pētījumos (ACT 1 un ACT 2), kuros piedalījās pieauguši pacienti ar vidēji smagu līdz smagu, aktīvu čūlaino kolītu (Meijo indekss 6 līdz 12; endoskopijas apakšrezultāts ≥ 2), kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo ārstēšanu [perorālu kortikosteroīdu lietošanu, aminosalicilātiem un/vai imūnmodulatoriem (6-MP, AZA)]. Vienlaikus bija atļauts lietot perorālos aminosalicilātus, kortikosteroīdus un/vai imūnmodulatorus stabilās devās. Abos pētījumos pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu placebo, infliksimabu 5 mg/kg, vai infliksimabu 10 mg/kg 0., 2., 6., 14. un 22. nedēļā, un – ACT 1 30., 38. un 46. nedēļā. Pēc 8. nedēļas bija atļauts samazināt kortikosteroīdu lietošanu.

8. tabula
Ietekme uz klīnisko atbildes reakciju, klīnisko remisiju un gļotādas atveseļošanos 8. un 30. nedēļā.

Kombinētās terapijas dati no ACT1 un ACT2.

	Infliksīmabs			Kombinētā terapija
	Placebo	5 mg/kg	10 mg/kg	
Randomizētie indivīdi	244	242	242	484
Procentuālais indivīdu daudzums, kam novērojama klīniska atbildes reakcija un ilgstoša klīniska atbildes reakcija				
Klīniskā atbildes reakcija 8. nedēļā ^a	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Klīniskā atbildes reakcija 30. nedēļā ^a	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Ilgstoša atbildes reakcija (klīniskā atbildes reakcija gan 8. nedēļā, gan 30. nedēļā) ^a	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
Procentuālais indivīdu daudzums, kam novērojama klīniska remisija un ilgstoša remisija				
Klīniskā remisija 8. nedēļā ^a	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Klīniskā remisija 30. nedēļā ^a	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Ilgstoša remisija (remisija gan 8. nedēļā, gan 30. nedēļā) ^a	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
Procentuālais indivīdu daudzums ar gļotādas atveseļošanos				
Gļotādas atveseļošanās 8. nedēļā ^a	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Gļotādas atveseļošanās 30. nedēļā ^a	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

a $p < 0,001$, katrai infliksīmaba terapijas grupai pret placebo.

Infliksīmaba efektivitāte līdz 54. nedēļai tika novērtēta ACT 1 pētījumā.

Pēc 54 nedēļām klīniskā atbildes reakcija bija vērojama 44,9% pacientu kombinētajā infliksīmaba terapijas grupā, turpretī placebo grupā klīniskā atbildes reakcija bija vērojama tikai 19,8% pacientu ($p < 0,001$). Klīniskā remisija un gļotādas atveseļošanās 54. nedēļā bija vērojama lielākai daļai pacientu kombinētajā infliksīmaba terapijas grupā, salīdzinot ar placebo grupu (attiecīgi 34,6%, salīdzinot ar 16,5%, $p < 0,001$, un 46,1%, salīdzinot ar 18,2%, $p < 0,001$). Ilgstoša atbildes reakcija un ilgstoša remisija 54. nedēļā lielākai daļai pacientu bija kombinētajā infliksīmaba terapijas grupā, salīdzinot ar placebo grupu (attiecīgi 37,9%, salīdzinot ar 14,0%, $p < 0,001$; un 20,2%, salīdzinot ar 6,6%, $p < 0,001$).

Lielāka daļa pacientu kombinētajā infliksīmaba terapijas grupā varēja pārtraukt lietot kortikosteroīdus, saglabājot klīnisku remisiju, salīdzinot ar placebo grupu, gan 30. nedēļā (22,3%, salīdzinot ar 7,2%, $p \leq 0,001$, apvienotie ACT 1 un ACT 2 dati), gan 54. nedēļā (21,0%, salīdzinot ar 8,9%, $p = 0,022$, ACT 1 dati).

ACT 1 un ACT 2 pētījumu un to pagarinājumu apvienoto datu analīze, kas veikta no sākotnējā stāvokļa līdz 54. nedēļai, uzrādīja ar čūlaino kolītu saistīto hospitalizāciju un ķirurģisko procedūru samazināšanos, lietojot infliksīmabu. Ar čūlaino kolītu saistīto hospitalizācijas gadījumu skaits bija būtiski mazāks ārstēšanas grupās, kurās lietoja 5 un 10 mg/kg infliksīmaba, nekā placebo grupā (vidējais hospitalizāciju skaits uz 100 pacientgadiem: 21 un 19, salīdzinot ar 40 placebo grupā; attiecīgi $p = 0,019$ un $p = 0,007$). Ar čūlaino kolītu saistīto ķirurģisko procedūru skaits arī bija mazāks ārstēšanās grupās, kurās lietoja 5 un 10 mg/kg infliksīmaba, nekā placebo grupā (vidējais ķirurģisku procedūru skaits uz 100 pacientgadiem: 22 un 19, salīdzinot ar 34; attiecīgi $p = 0,145$ un $p = 0,022$).

Ziņas pa pacientu īpatsvaru, kuriem tika veikta kolektomija jebkurā laikā 54 nedēļu periodā pēc pētāmo zāļu pirmās infūzijas, tika iegūtas un apkopotas no ACT 1 un ACT 2 pētījumiem un to pagarinājumiem. Grupā, kura lietoja 5 mg/kg infliksīmaba (28/242 vai 11,6% [N.S.]), un grupā, kura lietoja 10 mg/kg infliksīmaba (18/242 vai 7,4% [$p = 0,011$]), kolektomija tika veikta mazākam skaitam pacientu nekā placebo grupā (36/244; 14,8%).

Kolektomijas sastopamības samazināšanos pārbaudīja arī citā randomizētā, dubultmaskētā pētījumā (C0168Y06) hospitalizētiem pacientiem ($n = 45$) ar vidēji smagu vai smagu, aktīvu čūlaino kolītu, kad

netika novērota atbildreakcija pēc intravenozas kortikosteroīdu lietošanas, un kura gadījumā tādēļ bija lielāks kolektomijas risks. Būtiski mazāk kolektomijas gadījumu bija 3 infūzijas pētījuma mēnešos pacientiem, kuri saņēma vienu 5 mg/kg infliksimaba devu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo (29,2%, salīdzinot ar 66,7% attiecīgi $p=0,017$).

ACT 1 un ACT 2 pētījumos infliksimabs uzlaboja dzīves kvalitāti, ko apstiprināja statistiski nozīmīga slimībai specifiska raksturlieluma – IBDQ, uzlabošanās un vērtējuma uzlabošanās vispārējā 36 punktu īsajā SF-36 anketā.

Ankilozējošais spondilīts pieaugušajiem

Infliksimaba efektivitāti un lietošanas drošumu vērtēja divos daudzcentru, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos, iesaistot pacientus ar aktīvu ankilozējošu spondilītu, kura smaguma pakāpe pēc Bath ankilozējošā spondilīta slimības aktivitātes indeksa (BASDAI) ir ≥ 4 un muguras sāpēm, kuru smaguma pakāpe pēc 10 punktu skalas ir ≥ 4 .

Pirmajā pētījumā (P01522), kurā bija 3 mēnešus ilga dubultmaskētā fāze, 70 pacienti 0., 2. un 6. nedēļā saņēma vai nu infliksimabu (5 mg/kg), vai placebo (katrā grupā bija 35 pacienti). 12. nedēļā placebo grupas pacienti pārgāja uz infliksimaba lietošanu 5 mg/kg ik pēc 6 nedēļām līdz pētījuma 54. nedēļai. Pēc pētījuma pirmā gada beigām 53 pacienti līdz 102. nedēļai turpināja savu dalību pētījuma nemaskētajā pagarinājuma fāzē.

Otrajā klīniskajā pētījumā (ASSERT) 279 pacienti tika randomizēti, lai saņemtu vai nu placebo (1. grupa, $n = 78$), vai 5 mg/kg infliksimaba (2. grupa, $n = 201$), ko ievadīja 0., 2., un 6. nedēļā, kā arī ik pēc 6 nedēļām līdz pētījuma 24. nedēļai. Pēc tam visi pētījuma dalībnieki ik pēc 6 nedēļām līdz pētījuma 96. nedēļai turpināja saņemt infliksimabu. 1. grupa saņēma 5 mg/kg infliksimaba. 2. grupā pacienti, kuru vērtējums pēc BASDAI bija vismaz ≥ 3 divos apmeklējumos pēc kārtas, sākot ar infūziju 36. nedēļā un pēc tam līdz pētījuma 96. nedēļai saņēma 7,5 mg/kg infliksimaba ik pēc 6 nedēļām.

ASSERT pētījumā simptomu un pazīmju uzlabošanos novēroja jau 2. nedēļā. 24. nedēļā placebo grupā pacientu skaits, kas sasniedza ASAS 20 atbildes reakciju, bija 15 no 78 (19%), bet grupā, kas saņēma 5 mg/kg infliksimaba, tas bija 123 no 201 (61%) ($p < 0,001$). 2. grupā bija 95 pētījuma dalībnieki, kuri turpināja saņemt 5 mg/kg ik pēc 6 nedēļām. 102. nedēļā terapiju ar infliksimabu joprojām saņēma 80 pētījuma dalībnieki, no kuriem 71 (89%) sasniedza ASAS 20 atbildes reakciju.

Arī P01522 pētījumā simptomu un pazīmju uzlabošanos novēroja jau 2. nedēļā. 12. nedēļā placebo grupā pacientu skaits, kas sasniedza BASDAI 50 atbildes reakciju, bija 3 no 35 (9%), bet grupā, kas saņēma 5 mg/kg lielas devas, tas bija 20 no 35 (57%) ($p < 0,01$). 53 pētījuma dalībnieki ik pēc 6 nedēļām turpināja saņemt 5 mg/kg lielas devas. 102. nedēļā terapiju ar infliksimabu joprojām saņēma 49 pētījuma dalībnieki, no kuriem 30 (61%) sasniedza BASDAI 50 atbildes reakciju.

Abos pētījumos ievērojami uzlabojās pacientu fiziskās funkcijas un dzīves kvalitāte, kas tika noteikta pēc BASFI, kā arī pēc SF-36 fizisko parametru vērtējuma.

Psoriātisks artrīts pieaugušajiem

Efektivitāti un drošumu novērtēja divos daudzcentru, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos pacientiem ar aktīvu psoriātisku artrītu.

Pirmajā klīniskajā pētījumā (IMPACT) infliksimaba efektivitāti un drošumu pētīja 104 pacientiem ar aktīvu poliartikulāru psoriātisku artrītu. 16 nedēļu laikā dubultmaskētā pētījuma fāzē pacienti saņēma vai nu 5 mg/kg infliksimaba, vai placebo 0., 2., 6. un 14. nedēļā (katrā grupā bija 52 pacienti). Sākot ar 16. nedēļu, placebo pacientiem uzsāka infliksimaba terapiju un visi pacienti pēc tam saņēma 5 mg/kg infliksimaba katru 8. nedēļu līdz 46. nedēļai. Pēc pirmā pētījuma gada 78 pacienti turpināja dalību atklātā pagarinājumā līdz 98. nedēļai.

Otrajā klīniskajā pētījumā (IMPACT 2) infliksimaba efektivitāti un drošumu pētīja 200 pacientiem ar aktīvu psoriātisku artrītu (≥ 5 pietūkušas locītavas un ≥ 5 jutīgas locītavas). 46% pacientu turpināja lietot stabilu metotreksāta devu (≤ 25 mg nedēļā). 24 nedēļas ilgajā dubultmaskētajā fāzē pacienti saņēma 5 mg/kg infliksimaba vai placebo 0., 2., 6., 14. un 22. nedēļā (100 pacienti katrā grupā). 16. nedēļā 47 ar placebo ārstētie pacienti ar uzlabošanos $<10\%$, salīdzinot ar sākumstāvokli, gan pietūkušo, gan jutīgo locītavu ziņā pārgāja uz infliksimaba indukcijas terapiju (agrīna maiņa). 24. nedēļā visi ar placebo ārstētie pacienti pārgāja uz infliksimaba indukcijas terapiju. Zāles visi pacienti turpināja lietot līdz 46. nedēļai.

Galvenie IMPACT un IMPACT 2 efektivitātes rezultāti ir parādīti 9. tabulā.

9. tabula
Ietekme uz ACR un PASI IMPACT un IMPACT 2 pētījumā

	IMPACT			IMPACT 2*		
	Placebo (16. nedēļā)	Infliksimabs (16. nedēļā)	Infliksimabs (98. nedēļā)	Placebo (24. nedēļā)	Infliksimabs (24. nedēļā)	Infliksimabs (54. nedēļā)
Randomizēto pacientu skaits	52	52	N/P ^a	100	100	100
ACR atbildes reakcija (% pacientu)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR 20 atbildes reakcija*	5(10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
ACR 50 atbildes reakcija*	0(0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41(41%)	33 (33%)
ACR 70 atbildes reakcija*	0(0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
PASI atbildes reakcija (% pacientu) ^b						
N				87	83	82
PASI 75 atbildes reakcija**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

* ITT-analizē pacienti, par kuriem nebija datu, tika iekļauti kā pacienti bez atbildes reakcijas.

a 98. nedēļas IMPACT pētījuma dati ietver gan pacientus, kas pārgājuši no placebo lietošanas, gan infliksimaba lietotājus, kas iesaistījās atklātā pētījuma pagarinājumā.

b Ņemot vērā pacientus ar PASI $\geq 2,5$ sākotnējā stāvoklī IMPACT pētījumā un pacientus ar $\geq 3\%$ BSA psoriātisku ādas bojājumu sākotnējā stāvoklī IMPACT 2 pētījumā.

** PASI 75 atbildes reakcija IMPACT nav ietverta mazā N dēļ; $p < 0,001$ infliksimabam salīdzinājumā ar placebo 24. nedēļā IMPACT 2 pētījumā.

IMPACT un IMPACT 2 pētījumos klīnisko atbildes reakciju novēroja jau 2. nedēļā un tā saglabājās attiecīgi līdz 98. un 54. nedēļai. Efektivitāte pierādīta gan lietojot vienlaikus ar metotreksātu, gan atsevišķi. Novēroja, ka ar infliksimabu ārstētiem pacientiem samazinājās psoriātiskā artrīta raksturīgākie perifērās aktivitātes rādītāji (tādi kā pietūkušas locītavas, sāpīgo/jutīgo locītavu skaits, daktilīts un entezopātijas pazīmes).

Rentgenoloģiskās izmaiņas izvērtēja IMPACT 2. Tika veiktas plaukstu un pēdu rentgenogrammas, uzsākot dalību pētījumā, 24. un 54. nedēļā. Infliksimaba lietošana samazināja perifēro locītavu bojājumu progresēšanas rādītāju, salīdzinot ar placebo terapiju, nosakot mērķa kritēriju 24. nedēļā, kas tika noteikts kā kopējā modificētā vdH-S novērtējuma punktu skaita izmaiņas, salīdzinot ar tā sākotnējo vērtību (vidējais $\pm$ SN novērtējuma punktu skaits bija $0,82 \pm 2,62$ placebo grupā, salīdzinot ar $-0,70 \pm 2,53$ infliksimaba grupā, $p < 0,001$). Infliksimaba grupā vidējā kopējā modificētā vdH-S novērtējuma punktu skaita izmaiņa saglabājās zem 0 54. nedēļā.

Ar infliksimabu ārstētiem pacientiem novēroja arī nozīmīgu fizisko funkciju uzlabošanos, vērtējot pēc HAQ. Nozīmīgu ar veselību saistītu dzīves kvalitātes uzlabošanos konstatēja, arī nosakot pēc SF-36 fiziskās un psihiskās komponentes kopējā novērtējuma punktu skaita IMPACT 2 pētījumā.

Psoriāze pieaugušajiem

Infliksimaba efektivitāti novērtēja divos daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos pētījumos: SPIRIT un EXPRESS. Pacienti abos pētījumos bija *psoriasis vulgaris* (ķermeņa virsmas laukums [Body Surface Area, BSA] $\geq 10\%$ un psoriāzes laukuma un smaguma pakāpes indeksa [Psoriasis Area and Severity Index, PASI] vērtējums ≥ 12). Primārais mērķa kritērijs abos pētījumos bija pacientu procentuālais daudzums, kuriem panāca PASI uzlabošanos par $\geq 75\%$ 10. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli.

SPIRIT pētījumā vērtēja infliksimaba indukcijas terapijas efektivitāti 249 pacientiem ar *psoriasis vulgaris*, kas iepriekš bija saņēmuši PUVA vai sistēmisku terapiju. Pacienti saņēma vai nu 3, vai 5 mg/kg infliksimaba, vai arī placebo infūzijas 0., 2. un 6. nedēļā. Pacienti ar PGA novērtējuma punktu skaitu ≥ 3 bija piemēroti tā paša ārstēšanas līdzekļa papildus infūzijai 26. nedēļā. SPIRIT pētījumā pacientu īpatsvars, kas sasniedza PASI 75 10. nedēļā, bija 71,7% 3 mg/kg infliksimaba grupā, 87,9% 5 mg/kg infliksimaba grupā un 5,9% placebo grupā ($p < 0,001$). 26. nedēļā (20 nedēļas pēc pēdējās indukcijas devas), 30% pacientu 5 mg/kg grupā un 13,8% pacientu 3 mg/kg grupā novēroja PASI 75 atbildes reakciju. Laikā no 6. līdz 26. nedēļai psoriāzes simptomi pakāpeniski atjaunojās ar laika mediānu līdz slimības recidīvam > 20 nedēļas. Rikšeta efektu nenovēroja.

EXPRESS pētījumā vērtēja infliksimaba indukcijas terapijas un uzturošās terapijas efektivitāti 378 pacientiem ar *psoriasis vulgaris*. Pacienti saņēma 5 mg/kg infliksimaba vai placebo infūzijas 0., 2. un 6. nedēļā, pēc tam uzturošo terapiju ik pēc 8 nedēļām līdz 22. nedēļai placebo grupā un līdz 46. nedēļai infliksimaba grupā. 24. nedēļā placebo grupa pārgāja uz infliksimaba indukcijas terapiju (5 mg/kg), pēc tam uz infliksimaba uzturošo terapiju (5 mg/kg). Nagu psoriāzi novērtēja, izmantojot Nagu psoriāzes smaguma pakāpes indeksu (Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI)). Iepriekšēju terapiju ar PUVA, metotreksātu, ciklosporīnu vai acitretīnu bija saņēmuši 71,4% pacientu, kaut gan viņiem noteikti nebija jābūt rezistentiem pret terapiju. Galvenie rezultāti ir norādīti 10. tabulā. Ar infliksimabu ārstētiem pacientiem nozīmīgas PASI 50 atbildes reakcijas novēroja jau 1. vizītē (2. nedēļā) un PASI 75 atbildes reakciju – 2. vizītē (6. nedēļā). Pacientu apakšgrupai, kas iepriekš bija pakļauti sistēmiskai terapijai, iedarbība bija līdzīga kā vispārējā pētījuma populācijā.

10. tabula
PASI atbildes reakcijas, PGA atbildes reakcijas un pacientu skaits procentos, kuriem visi nagi tika izārstēti 10., 24. un 50. nedēļā. EXPRESS

	Placebo → infliksimabs 5 mg/kg (24. nedēļā)	Infliksimabs 5 mg/kg
10. nedēļa		
n	77	301
≥90% uzlabošanās	1 (1,3%)	172 (57,1%) ^a
≥75% uzlabošanās	2 (2,6%)	242 (80,4%) ^a
≥50% uzlabošanās	6 (7,8%)	274 (91,0%)
PGA nav (0) vai minimāla (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%) ^{ab}
PGA nav (0), minimāla (1) vai neliela (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%) ^{ab}
24. nedēļa		
n	77	276
≥90% uzlabošanās	1 (1,3%)	161 (58,3%) ^a
≥75% uzlabošanās	3 (3,9%)	227 (82,2%) ^a
≥50% uzlabošanās	5 (6,5%)	248 (89,9%)
PGA nav (0) vai minimāla (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%) ^a
PGA nav (0), minimāla (1) vai neliela (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%) ^a
50. nedēļa		
n	68	281
≥90% uzlabošanās	34 (50,0%)	127 (45,2%)
≥75% uzlabošanās	52 (76,5%)	170 (60,5%)
≥50% uzlabošanās	61 (89,7%)	193 (68,7%)
PGA nav (0) vai minimāla (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA nav (0), minimāla (1) vai neliela (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
Visi nagi pilnībā atjaunoti^c		
10. nedēļa	1/65 (1,5%)	16/235 (6,8%)
24. nedēļa	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%) ^a
50. nedēļa	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

a p <0,001, katrai infliksimaba terapijas grupai, salīdzinot ar kontroles grupu.

b n = 292.

c Analīzes tika veiktas subjektiem ar nagu psoriāzi sākotnējā stāvoklī (81,8% subjektu). Vidējais sākotnējā stāvokļa rādītāju NAPSI novērtējuma punktu skaits bija 4,6 infliksimaba un 4,3 placebo grupai.

Nozīmīgu uzlabojumu salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli novēroja DLQI (p <0,001), kā arī fiziskajos un psihiskajos rādītājos SF-36 (p <0,001 katra rādītāja salīdzinājumam).

Pediatriskā populācija

Krona slimība bērniem (vecumā no 6 līdz 17 gadiem)

REACH pētījumā 112 pacientiem (no 6 līdz 17 gadu vecumam, vidējais vecums 13,0 gadi) ar vidēji smagu vai smagu aktīvu Krona slimību (vidējais pediatriskais CDAI bija 40) un nepietiekamu atbildes reakciju uz tradicionālo terapiju 0., 2. un 6.nedēļā ievadīja infliksimabu 5 mg/kg. Visiem pacientiem bija jālieto stabila 6-MP, AZA vai MTX deva (35% pacientu sākotnējā stāvoklī lietoja arī kortikosteroīdus). Pacientus, kuriem 10. nedēļā pēc pētnieka vērtējuma bija klīniskā atbildes reakcija, randomizēja un saņēma kā uzturošo terapiju 5 mg/kg infliksimaba ik pēc 8 nedēļām vai ik pēc 12 nedēļām. Ja uzturošās terapijas laikā atbildes reakcijas uz terapiju vairs nebija, bija pieļaujama pāreja uz lielākas devas lietošanu (10 mg/kg) un/vai īsāku starplaiku starp devām (ik pēc 8 nedēļām). Trīsdesmit diviem (32) vērtējamiem pediatriskiem pacientiem terapija tika mainīta (9 dalībniekiem uzturošās terapijas grupā, kur zāles ievadīja ik pēc 8 nedēļām, un 23 dalībniekiem uzturošās terapijas grupā, kur zāles ievadīja ik pēc 12 nedēļām). Pēc terapijas maiņas divdesmit četriem pacientiem (75,0%) atjaunojās klīniskā atbildes reakcija uz terapiju.

Klīniskā atbildes reakcija 10. nedēļā bija 88,4% (99/112) pētījuma dalībnieku. To pētījuma dalībnieku procentuālais īpatsvars, kuriem 10. nedēļā bija panākta klīniska remisija, bija 58,9% (66/112).

Pētījuma 30. nedēļā to pētījuma dalībnieku procentuālais īpatsvars, kuriem bija klīniska remisija, bija lielāks ik pēc 8 nedēļām lietojamās uzturošās terapijas grupā (59,6%, 31/52) nekā ik pēc 12 nedēļām lietojamās uzturošās terapijas grupā (35,3%, 18/51; $p=0,013$). Pētījuma 54. nedēļā ik pēc 8 nedēļām un ik pēc 12 nedēļām lietojamās uzturošās terapijas grupās šis rādītājs bija attiecīgi 55,8% (29/52) un 23,5% (12/51) ($p<0,001$).

Datus par fistulām ieguva no PCDAI novērtējuma skalas. No 22 pētījuma dalībniekiem, kuriem sākotnējā stāvoklī bija fistulas, apvienotajā ik pēc 8 nedēļām un ik pēc 12 nedēļām lietojamās uzturošās terapijas grupā pētījuma 10., 30 un 54. nedēļā pilnīga fistulu atbildes reakcija bija panākta attiecīgi 63,6% (14/22), 59,1% (13/22) un 68,2% (15/22) pacientu.

Bez tam, salīdzinot ar pētījuma sākumu, tika novērota statistiski un klīniski nozīmīga dzīves kvalitātes uzlabošanās, auguma palielināšanās, kā arī nozīmīga kortikosteroīdu lietošanas samazināšanās.

Čūlainais kolīts bērniem (6 līdz 17 gadu vecumā)

Infliksimaba drošumu un efektivitāti novērtēja daudzcentru, randomizētā, atklātā, paralēlu grupu klīniskajā pētījumā (C0168T72) 60 bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem (vidējais vecums 14,5 gadi) ar vidēji smagu un smagu aktīvu čūlaino kolītu (Meijo novērtējuma punktu skaits 6 -12; endoskopijas apakšgrupas novērtējuma punktu skaits ≥ 2), kuriem bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz tradicionālo ārstēšanu. Sākotnējā stāvoklī 53% pacientu terapijā saņēma imūnmodulatorus (6-MP, AZA un/vai MTX) un 62% pacientu saņēma kortikosteroīdus. Pēc 0. nedēļas bija atļauts pārtraukt imūnmodulatoru lietošanu un samazināt kortikosteroīdu devu.

Visi pacienti saņēma indukcijas terapiju ar infliksimabu 5 mg/kg 0., 2., un 6. nedēļā. Pacienti, kuriem nebija atbildes reakcijas uz infliksimaba lietošanu 8. nedēļā ($n=15$), turpmāk nesaņēma zāles un tika iekļauti drošuma novērošanā. 8. nedēļā 45 pacienti tika randomizēti un kā uzturošās terapijas shēmu saņēma infliksimabu 5 mg/kg vai nu reizi 8 nedēļās, vai reizi 12 nedēļās.

Pacientu ar klīnisku atbildes reakciju 8. nedēļā īpatsvars bija 73,3% (44/60). Klīniskā atbildes reakcija 8. nedēļā bija līdzīga pacientiem ar vienlaicīgu imūnmodulatoru lietošanu sākotnējā stāvoklī vai bez tās. Klīniskā remisija 8. nedēļā bija 33,3% (17/51) pacientu, novērtējot pēc bērnu čūlainā kolīta aktivitātes indeksa (PUCAI – *Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*).

54. nedēļā pacientu ar klīnisku remisiju īpatsvars, novērtējot pēc PUCAI novērtējuma punktu skaita, bija 38% (8/21) grupā, kas saņēma uzturošās terapijas infūziju reizi 8 nedēļās, un 18% (4/22) grupā, kas saņēma uzturošās terapijas infūziju reizi 12 nedēļās. Attiecībā uz pacientiem, kuri sākotnējā stāvoklī saņēma kortikosteroīdus, pacientu ar remisiju, kuri nesaņēma kortikosteroīdus 54. nedēļā un kuri saņēma infūziju reizi 8 nedēļās uzturošās terapijas grupā, īpatsvars bija 38,5% (5/13) un 0% (0/13) pacientiem, kuri saņēma infūziju reizi 12 nedēļās uzturošās terapijas grupā.

Šajā pētījumā 12 - 17 gadu vecuma grupā bija vairāk pacientu nekā 6 - 11 gadu vecuma grupā (45/60, salīdzinot ar 15/60). Lai gan pacientu skaits katrā apakšgrupā ir pārāk mazs, lai izdarītu jebkādas galīgos secinājumus par vecuma ietekmi, jaunākajā pacientu grupā bija vairāk pacientu, kuriem tika palielināta deva vai pārtraukta terapija sakarā ar nepietiekošu efektivitāti.

Citas pediatriskās indikācijas

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus atsauces zālēm, kas satur infliksimabu, visās pediatriskās populācijas apakšgrupās reimatoīdā artrīta, juvenīlā idiopātiskā artrīta, psoriātiskā artrīta, ankilozējošā spondilīta, psoriāzes un Krona slimības indikācijām (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Vienreizējas 1, 3, 5, 10 vai 20 mg/kg infliksimaba intravenozas infūzijas izraisīja devai proporcionālu maksimālās koncentrācijas serumā (C_{max}) un laukuma zem koncentrācijas un laika līknes (AUC)

palielināšanos. Izkļiedes tilpums līdzsvara koncentrācijā (vid. V_d 3,0 – 4,1 litri) nebija atkarīgs no ievadītās devas un norādīja, ka infliksimabs galvenokārt izplatās vaskulārā daļā. Farmakokinētikas atkarību no laika nenovēroja. Infliksimaba eliminācijas ceļi nav noskaidroti. Urīnā netika atrasts neizmainīts infliksimabs. Reimatoīdā artrīta pacientiem nenovēroja būtisku vecuma vai svara ietekmi uz klīrensu vai izkļiedes tilpumu. Infliksimaba farmakokinētika gados vecākiem pacientiem nav pētīta. Pētījumi pacientiem ar aknu un nieru darbības traucējumiem nav veikti.

Vidējais C_{max} , lietojot vienreizējas 3, 5 vai 10 mg/kg devas, bija attiecīgi 77, 118 un 227 mikrogrami/ml. Vidējais terminālais eliminācijas pusperiods, lietojot šādas devas, bija robežās no 8 līdz 9,5 dienām. Lielākai daļai pacientu infliksimabu varēja noteikt asins serumā vismaz 8 nedēļas pēc ieteiktās vienreizējās devas 5 mg/kg ievadīšanas Krona slimības gadījumā un uzturošās terapijas 3 mg/kg devas ievadīšanas reimatoīdā artrīta gadījumā, ievadot ik pēc 8 nedēļām.

Atkārtota infliksimaba ievadīšana (5 mg/kg fistulas veidojošas Krona slimības gadījumā 0., 2. un 6. nedēļā, 3 vai 10 mg/kg ik pēc 4 vai 8 nedēļām reimatoīdā artrīta gadījumā) pēc 2. devas izraisīja nelielu infliksimaba uzkrāšanos serumā. Pēc tam nenovēroja klīniski nozīmīgu infliksimaba uzkrāšanos. Lielākajai daļai pacientu ar fistulas veidojošu Krona slimību infliksimabu asins serumā konstatēja 12 nedēļas (vidēji 4-28 nedēļas) pēc terapijas kursa.

Pediatriskā populācija

Populācijas farmakokinētikas datu analīzē, pamatojoties uz datiem, kas iegūti no pacientiem ar čūlaino kolītu (N=60) un Krona slimību (N=112), juvenīlo reimatoīdo artrītu (N=117) un Kavasaki slimību (N=16), kopējā vecuma diapazonā no 2 mēnešiem līdz 17 gadiem, konstatēja, ka infliksimaba iedarbība bija nelineāri atkarīga no ķermeņa masas. Pēc 5 mg/kg infliksimaba ievadīšanas ik pēc 8 nedēļām prognozētā vidējā infliksimaba iedarbība līdzsvara koncentrācijā (laukums zem koncentrācijas-laika līknes līdzsvara koncentrācijā, AUC_{ss}) pediatriskiem pacientiem vecumā no 6 gadiem līdz 17 gadiem bija apmēram par 20% zemāka nekā prognozētā vidējā zāļu iedarbība līdzsvara koncentrācijā pieaugušajiem. Vidējais AUC_{ss} bērniem vecumā no 2 gadiem līdz mazāk nekā 6 gadiem tika prognozēts aptuveni par 40% mazāks nekā pieaugušajiem, kaut gan pacientu skaits, uz kura pamata veikts šis aprēķins, ir ierobežots.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Infliksimabs neveido krusteniskas reakcijas ar citu sugu, izņemot cilvēka un šimpanzes, TNF_α . Tādēļ standarta preklīnisko datu par infliksimaba lietošanas drošumu nav daudz. Pelēm veiktos attīstības toksicitātes pētījumos, izmantojot analogas antivielas, kas selektīvi inhibē peles TNF_α funkcionālo aktivitāti, nenovēroja ne toksicitāti mātei, ne embriotoksicitāti, ne arī teratogenitāti. Fertilitātes un vispārējās reproduktīvās funkcijas pētījumos grūšņu skaits samazinājās pēc šo pašu analogo antivielu ievadīšanas. Nav zināms, vai to izraisīja ietekme uz tēviņiem un/vai mātītēm. 6 mēnešu atkārtotu devu toksicitātes pētījumā pelēm, lietojot tās pašas analogās peļu anti- TNF_α antivielas, novēroja kristāliskus nosēdumus dažu peļu tēviņu acu lēcu kapsulās. Specifiski oftalmoloģiski izmeklējumi pacientiem, lai noskaidrotu šīs atradnes nozīmi cilvēkiem, nav veikti.

Ilgstoši pētījumi, lai noskaidrotu infliksimaba kancerogēno ietekmi, nav veikti. Pētījumos ar pelēm ar TNF_α deficītu, tās pakļaujot iedarbībai ar zināmiem audzēju ierosinātājiem un/vai veicinātājiem, netika novērots audzēju skaita pieaugums.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Saharoze
Polisorbāts 80 (E433)
Nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts
Nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pirms sagatavošanas

5 gadi 2 °C – 8 °C temperatūrā.

Inflectra var uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C, uzglabājot ne ilgāk par vienreizēju 6 mēnešus ilgu laika periodu, bet tas nedrīkst pārsniegt uz kastītes sākotnēji norādīto derīguma termiņu. Jaunajam derīguma termiņam jābūt uzrakstītam uz kastītes. Pēc izņemšanas no ledusskapja, Inflectra nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī.

Pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas

Pierādīts, ka sagatavotais šķīdums lietošanai ir ķīmiski un fizikāli stabils līdz 60 dienām 2 °C – 8 °C un vēl 24 stundas 25°C temperatūrā pēc izņemšanas no ledusskapja. No mikrobioloģiskā viedokļa infūzijas šķīduma ievadīšanu ieteicams sākt nekavējoties, par tā uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs un tam nevajadzētu būt ilgākam par 24 stundām, ja to uzglabā temperatūrā 2 °C – 8 °C, ja vien sagatavošana/atšķaidīšana notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Uzglabāšanas nosacījumus temperatūrā līdz 25 °C pirms zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I klases stikla flakons ar (butil)gumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu ar noplēšamu virsmu.

Iepakojumi ar 1, 2, 3, 4, 5 flakoniem. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

1. Jāaprēķina deva un nepieciešamais Inflectra flakonu skaits. Katrā Inflectra flakonā ir 100 mg infliksimaba. Jāaprēķina kopējais nepieciešamais sagatavotā Inflectra šķīduma tilpums.
2. Katra Inflectra flakona saturs jāizšķīdina 10 ml injekciju ūdens aseptiskos apstākļos, izmantojot šļirci ar 21. izmēra (0,8 mm) vai tievāku adatu. Jānoņem no flakona vāciņš un jānotīra virsma ar 70% spirta salveti. Caur gumijas aizbāžņa centru jāiedur šļirces adata flakonā un jāvirza injekciju ūdens strūkļa pret flakona stikla sienīti. Uzmanīgi jāpavirpina flakons, lai šķīdumā izšķīstu pulveris. Jāizvairās no ilgstošas vai enerģiskas kratīšanas. FLAKONU NEDRĪKST KRATĪT. Šķīdums sagatavošanas laikā var putoties. Sagatavotais šķīdums jāatstāj uz 5 minūtēm. Šķīdumam jābūt bezkrāsainam vai viegli iedzeltenam un opalescējošam. Šķīdumā var veidoties dažas smalkas caurspīdīgas daļiņas, jo infliksimabs ir proteīns. Šķīdumu nedrīkst lietot, ja redzamas duļķainas daļiņas, mainījusies krāsa vai redzamas svešas daļiņas.
3. Nepieciešamo sagatavotā Inflectra šķīduma tilpumu jāatšķaida līdz 250 ml ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām. Neatšķaidiet sagatavoto Inflectra šķīdumu ar citiem šķīdinātājiem. Atšķaidīt var, ievērojot sagatavotajam Inflectra tilpumam atbilstošu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda infūziju šķīduma tilpumu no 250 ml stikla pudeles vai infūziju maisa. Lēnām jāpievieno nepieciešamais sagatavotā Inflectra šķīduma tilpums 250 ml infūziju pudelei.

vai maisam un uzmanīgi jāsamaisa. Ja tilpums pārsniedz 250 ml, lietojiet lielāku infūzijas maisu (piemēram, 500 ml, 1000 ml) vai izmantojiet vairākus 250 ml infūzijas maisus, lai nodrošinātu, ka infūzijas šķīduma koncentrācija nepārsniedz 4 mg/ml. Ja pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas infūzijas šķīdums tiek uzglabāts ledusskapī, tad pirms 4. soļa tam ir jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai līdz 25 °C 3 stundas. Uzglabāšana pēc 24 stundām 2 °C - 8 °C temperatūrā attiecas uz Inflectra sagatavošanu tikai infūzijas maisiņā.

4. Infūziju šķīdumu jāievada laika periodā, kas nav īsāks par ieteikto infūzijas laiku (skatīt 4.2. apakšpunktu). Jālieto tikai infūzijas komplekts ar infūzijas sistēmā esošu sterilu, apirogēnu, proteīnus maz saistošu filtru (poru izmērs 1,2 mikrometri vai mazāks). Tā kā šķīdums nesatur konservantus, infūziju ieteicams sākt pēc iespējas ātrāk vai 3 stundu laikā pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas. Ja to neizlieto nekavējoties, par tā uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs, un tam parasti nevajadzētu būt ilgākam par 24 stundām, ja to uzglabā temperatūrā 2 °C - 8 °C, ja vien sagatavošana un atšķaidīšana notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Neizlietotās infūziju šķīduma daļas nedrīkst uzglabāt atkārtotai lietošanai.
5. Pirms lietošanas Inflectra ir vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamas svešas daļiņas vai krāsas izmaiņas. Šķīdumu nedrīkst lietot, ja redzamas duļķainas daļiņas, mainījusies krāsa vai redzamas svešas daļiņas.
6. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/854/001
EU/1/13/854/002
EU/1/13/854/003
EU/1/13/854/004
EU/1/13/854/005

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2013. gada 10. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018. gada 21. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS,
KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN
EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

CELLTRION Inc.
23 Academy-ro,
Yeonsu-gu, Incheon, 22014,
Korejas Republika

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

Lonza Biologics Tuas Pte Ltd
35 Tuas South Avenue 6,
Singapore 637377,
Singapūra

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Hospira Zagreb d.o.o.
Prudnička cesta 60,
10291 Prigorje Brdovečko,
Horvātija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna

informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Izglītojošā programma sastāv no pacienta atgādinājuma kartītes, kas jāglabā pacientam. Kartīte paredzēta, lai atgādinātu par nepieciešamību pierakstīt specifisku testu datumus un rezultātus un lai pacientam būtu vieglāk sniegt viņu ārstējošiem veselības aprūpes speciālistiem (VAS) informāciju par to, ka notiek pacienta ārstēšana ar šīm zālēm.

Pacienta atgādinājuma kartītē jābūt iekļautām šādām pamatnorādēm:

- atgādinājumam pacientam uzrādīt atgādinājuma kartīti visiem viņu ārstējošiem veselības aprūpes speciālistiem, ieskaitot ārkārtas situācijas, un ziņojumam VAS, lai informētu, ka pacients lieto Inflectra,
- norādījumam, ka jāpieraksta zīmola nosaukums un partijas numurs,
- noteikumam, ka ir jāreģistrē tuberkulozes (TB) skrīninga veids, datums un rezultāti,
- informācijai, ka ārstēšana ar Inflectra var palielināt nopietnas infekcijas/ sepses, oportūnistisku infekciju, tuberkulozes, B hepatīta reaktivācijas un BCG infekcijas risku pēc vakcinācijas zīdaiņiem, kuri *in utero* vai barošanas ar krūti laikā bija pakļauti infliksimiba iedarbībai, un kad vērsties pēc palīdzības pie veselības aprūpes speciālista,
- ārsta kontaktinformācijai.

Zāles vairs nav reģistrētas

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Inflixtra 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
infliximabum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viens flakons satur 100 mg infliksimaba.
Pēc sagatavošanas viens ml satur 10 mg infliksimaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: saharoze, polisorbāts 80, nātrija dihidrogēnfosfāta monohidrāts, nātrija hidrogēnfosfāta dihidrāts.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

1 flakons
2 flakoni
3 flakoni
4 flakoni
5 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai.

Pirms lietošanas izšķīdināt un atšķaidīt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Der. līdz, ja neatrodas ledusskapī _____.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) ne ilgāk par vienreizēju 6 mēnešu periodu, bet tas nedrīkst pārsniegt uz kastītes norādīto derīguma termiņu.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/13/854/001 1 flakons
EU/1/13/854/002 2 flakoni
EU/1/13/854/003 3 flakoni
EU/1/13/854/004 4 flakoni
EU/1/13/854/005 5 flakoni

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA FLAKONA MARKĒJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Inflectra 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
Inflectra 100 mg pulveris koncentrātam
infliximabum

i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS
--

100 mg

6. CITA

Inflectra 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai infliksimabs Pacienta atgādinājuma kartīte Parādiet šo kartīti ikvienam ārstam, kurš ir iesaistīts Jūsu ārstēšanā. Šī pacienta atgādinājuma kartīte satur svarīgu informāciju saistībā ar drošumu, kas Jums jāzina, pirms saņemat Inflectra un jāatceras visā terapijas laikā. Pacienta vārds: Ārsta vārds: Ārsta tālruņa numurs: Sākot jaunu kartīti, lūdzu, saglabājiēt šo kartīti 4 mēnešus pēc pēdējās Inflectra devas lietošanas. Pirms sākat lietot šīs zāles, lūdzu, rūpīgi izlasiet Inflectra lietošanas instrukciju. Datums, kad sāka terapija ar Inflectra: Pašreizējā lietošana: Svarīgi, lai Jūs un Jūsu ārsts pierakstāt Jūsu zāļu oriģinālnosaukumu un sērijas numuru. Tirdzniecības nosaukums: Sērijas numurs: Lūdziet savam ārstam reģistrēt pēdējā(-o) tuberkulozes (TB) skrīninga(-u) veidu un datumu: <table border="0"> <tr> <td>Pārbaude</td> <td>Pārbaude</td> </tr> <tr> <td>Datums</td> <td>Datums</td> </tr> <tr> <td>Rezultāts:</td> <td>Rezultāts:</td> </tr> </table> Lūdzu, raugieties, lai katrā vizītē pie veselības aprūpes speciālista Jums būtu līdzī citu Jūsu lietoto zāļu saraksts. Alerģiju saraksts: Citu zāļu saraksts:	Pārbaude	Pārbaude	Datums	Datums	Rezultāts:	Rezultāts:	Infekcijas Pirms ārstēšanas ar Inflectra - Pastāstiet ārstam, ja Jums ir infekcija, pat tad, ja tā ir ļoti niecīga. - Ir ļoti svarīgi, lai Jūs pastāstītu savam ārstam, ja Jums jebkad ir bijusi tuberkuloze (TB) vai ja esat bijis ciešā saskarē ar personu, kam ir bijusi TB. Jūsu ārsts Jūs pārbaudīs, lai noteiktu, vai Jums nav TB. Lūdziet savam ārstam reģistrēt kartītē pēdējā(-o) TB skrīninga(-u) veidu un datumu. - Pastāstiet ārstam, ja Jums ir B hepatīts vai ja ir zināms vai ir aizdomas, ka esat B hepatīta vīrusa nēsātājs. Ārstēšanas ar Inflectra laikā - Ja Jums ir infekcijas pazīmes, nekavējoties informējiet par to ārstu. Pie šīm pazīmēm pieder drudzis, noguruma sajūta, (pastāvīgs) klepus, elpas trūkums, ķermeņa masas samazināšanās, svīšana nakts laikā, caureja, brūces, ar zobiem saistītas problēmas, dedzinoša sajūta urinējot vai gripai līdzīgas pazīmes. Grūtniecība, barošana ar krūti un vakcinēšana - Ja saņemat Inflectra, kad bijāt grūtniece vai barojot bērnu ar krūti, svarīgi par to informēt bērna ārstu pirms Jūsu bērns saņem jebkādu vakcīnu. Jūsu bērns nedrīkst saņemt ‘dzīvu vakcīnu’, piemēram, BCG (lieto tuberkulozes profilaksei) līdz 12 mēnešu vecumam vai kamēr barojat bērnu ar krūti, ja vien bērna ārsts nav ieteicis citādi. Glabājiēt šo kartīti 4 mēnešus pēc pēdējās Inflectra devas lietošanas vai grūtniecības gadījumā līdz bērna 12 mēnešu vecumam. Blakusparādības var rasties vēl ilgi pēc pēdējās devas lietošanas.
Pārbaude	Pārbaude						
Datums	Datums						
Rezultāts:	Rezultāts:						

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Inflectra 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai infliximabum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Jūsu ārsts izsniegs Jums arī pacienta atgādinājuma kartīti, kurā ietverta svarīga informācija par drošību, kas Jums jāzina pirms ārstēšanas ar Inflectra un tās laikā.
- Sākot jaunu kartīti, lūdzu, saglabājiet šo kartīti 4 mēnešus pēc pēdējās Inflectra devas lietošanas.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Inflectra un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Inflectra lietošanas
3. Kā ievadīs Inflectra
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Inflectra
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Inflectra un kādam nolūkam to lieto

Inflectra satur aktīvo vielu infliksimabu, kas ir cilvēka un peles izcelsmes. Infliksimabs ir monoklonāla antivielas – olbaltumvielas veids, kas organismā saistās ar noteiktām mērķstruktūrām, sauktām par alfa TNF (audzēja nekrozes faktoru).

Inflectra pieder zāļu grupai, ko sauc par 'TNF-blokatoriem'. To lieto pieaugušajiem šādu iekaisuma slimību gadījumā:

- reimatoīdais artrīts;
- psoriātisks artrīts;
- ankilozējošais spondilīts (Behтерева slimība);
- psoriāze.

Inflectra lieto arī pieaugušajiem un bērniem no 6 gadu vecuma, lai ārstētu:

- Krona slimību;
- čūlaino kolītu.

Inflectra darbojas, selektīvi saistoties ar TNF-alfa (audzēju nekrozes alfa faktoru) un bloķējot tā darbību. TNF-alfa organismā ir iesaistīta iekaisuma procesos, tādēļ, bloķējot to, var mazināties iekaisums organismā.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība. Ja Jums ir aktīvs reimatoīdais artrīts, Jums vispirms tiks dotas citas zāles. Ja šīs zāles neiedarbošies pietiekami labi, Jums dos Inflectra, ko Jūs lietosiet kombinācijā ar citām zālēm, ko dēvē par metotreksātu, lai:

- mazinātu Jūsu slimības pazīmes un simptomus;
- palēninātu Jūsu locītavu bojājumu;
- uzlabotu Jūsu fiziskās funkcijas.

Psoriātisks artrīts

Psoriātisks artrīts ir locītavu iekaisuma slimība, kas parasti sastopama vienlaicīgi ar psoriāzi. Ja Jums ir aktīvs psoriātisks artrīts, Jums vispirms tiks dotas citas zāles. Ja šīs zāles neiedarbosies pietiekami labi, Jums nozīmēs Inflectra, lai:

- mazinātu slimības pazīmes un simptomus;
- palēninātu Jūsu locītavu bojājumu;
- uzlabotu fiziskās funkcijas.

Ankilozējošais spondilīts (Behtereva slimība)

Ankilozējošais spondilīts ir mugurkaula iekaisuma slimība. Ja Jums ir ankilozējošais spondilīts, tad vispirms Jūs saņemsiet citas zāles. Ja šīs zāles neiedarbosies pietiekami labi, Jums nozīmēs Inflectra, lai:

- mazinātu slimības pazīmes un simptomus;
- uzlabotu fiziskās funkcijas.

Psoriāze

Psoriāze ir ādas iekaisuma slimība. Ja Jums ir vidēji smaga vai smaga psoriāze *psoriasis vulgaris*, Jums vispirms nozīmēs citas zāles vai ārstēšanu, piemēram, fototerapiju. Ja šīs zāles vai ārstēšanas veids neiedarbosies pietiekami labi, Jums dos Inflectra, lai samazinātu slimības pazīmes un simptomus.

Čūlainais kolīts

Čūlais kolīts ir zarnu iekaisuma slimība. Ja Jums ir čūlais kolīts, tad vispirms Jums nozīmēs citas zāles. Ja šīs zāles neiedarbosies pietiekami labi, Jums dos Inflectra, lai ārstētu Jūsu slimību.

Krona slimība

Krona slimība ir zarnu iekaisuma slimība. Ja Jums ir Krona slimība, Jums vispirms nozīmēs citas zāles. Ja šīs zāles neiedarbosies pietiekami labi, Jums nozīmēs Inflectra, lai:

- ārstētu aktīvu Krona slimību;
- mazinātu patoloģisko atveru (fistulu) skaitu starp zarnām un ādu, ko nebija iespējams kontrolēt ar citu zāļu vai ķirurģisku procedūru palīdzību.

2. Kas Jums jāzina pirms Inflectra lietošanas

Nelietojiet Inflectra šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret infliksimabu vai uz kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret proteīniem, kas iegūti no pelēm;
- ja Jums ir tuberkuloze (TB) vai cita smaga infekcija, piemēram, pneimonija vai sepse (nopietna bakteriāla asins infekcija);
- ja Jums ir vidēji smaga vai smaga sirds mazspēja.

Nelietojiet Inflectra, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums. Ja šaubāties, pirms Inflectra lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms vai ārstēšanas ar Inflectra laikā konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir:

Iepriekš veikta ārstēšana ar jebkādam zālēm, kas satur infliksimabu

- Pastāstiet ārstam, ja esat agrāk ārstēts ar zālēm, kas satur infliksimabu, un ja tagad atkal atsākat ārstēties ar Inflectra.
- Ja esat pārtraucis infliksimaba lietošanu ilgāk nekā 16 nedēļas, atsākot ārstēšanu, Jums ir lielāks alerģisku reakciju risks.

Infekcijas

- Pirms Jūs lietojat Inflectra, pastāstiet ārstam, ja Jums ir infekcija, pat tad, ja tā ir ļoti neliela.
- Pirms Inflectra lietošanas pastāstiet ārstam, ja kādreiz esat dzīvojis vai apceļojis apvidus, kur bieži sastopamas šādas infekcijas slimības: histoplazmoze, kokcidiomikoze vai blastomikoze. Šīs infekcijas slimības izraisa īpaši sēnīšu paveidi, kas var skart plaušas vai citas Jūsu ķermeņa daļas.
- Kamēr Jūs tiekāt ārstēti ar Inflectra, Jūs varat vieglāk inficēties. Ja Jūs esat 65 gadus vecs un vecāks, Jums ir lielāks risks.
- Šīs infekcijas slimības var būt smagas un ietvert tuberkulozi, vīrusu, sēnīšu, baktēriju izraisītas infekcijas vai citus vidē esošus organismus un asins saindēšanos, kas var apdraudēt dzīvību.
- Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ārstēšanas ar Inflectra laikā rodas jebkādas infekcijas pazīmes. Pie šādām pazīmēm pieder drudzis, klepus, gripai līdzīgas pazīmes, slikta pašsajūta, apsārtusi vai sakarsusi āda, brūces vai stomatoloģiskas problēmas. Ārsts var Jums ieteikt uz laiku pārtraukt Inflectra lietošanu.

Tuberkuloze (TB)

- Ir ļoti svarīgi, lai Jūs pastāstītu ārstam, ja Jums jebkad ir bijusi TB vai ja esat bijis ciešā saskarē ar personu, kurai ir bijusi vai ir TB.
- Ārsts Jūs pārbaudīs, lai noteiktu, vai Jums nav TB. Ir ziņots par TB gadījumiem ar infliksimabu ārstētiem pacientiem, pat pacientiem, kuri jau tika ārstēti ar prettuberkulozes zālēm. Jūsu ārsts reģistrēs šo pārbažu rezultātus Jūsu pacienta atgādinājuma kartītē.
- Ja Jūsu ārsts uzskata, ka Jums ir TB risks, Jūs pirms Inflectra lietošanas varētu saņemt zāles TB profilaksei.
- Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ārstēšanas ar Inflectra laikā rodas jebkādas TB pazīmes. Pie tām pieder pastāvīgs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, noguruma sajūta, drudzis un svīšana naktī.

B hepatīta vīruss

- Pirms Inflectra lietošanas pastāstiet ārstam, ja esat B hepatīta vīrusa nēsātājs vai ja Jums tas ir kādreiz bijis.
- Pastāstiet ārstam, ja domājat, ka Jums varētu būt risks saslimt ar B hepatītu.
- Ārstam jāpārbauda Jūs attiecībā uz B hepatīta vīrusa infekciju.
- Ārstēšana ar TNF-blokatoriem, piemēram, Inflectra, var būt par iemeslu B hepatīta vīrusa reaktivācijai tiem pacientiem, kas ir šī vīrusa nēsātāji, dažos gadījumos tas var būt bīstami dzīvībai.
- Ja Jums sākas B hepatīta reaktivācija, Jūsu ārstam var būt nepieciešams pārtraukt Jūsu ārstēšanu un sākt efektīvu pretvīrusu terapiju ar atbilstošu balstterapiju.

Sirdsdarbības traucējumi

- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir jebkādi ar sirdsdarbību saistīti traucējumi, piemēram, viegli izteikta sirds mazspēja.
- Ārsts vēlēties rūpīgi kontrolēt Jūsu sirdi.
- Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ārstēšanas ar Inflectra laikā rodas jebkādas jaunas sirds mazspējas pazīmes vai esošas pazīmes pastiprinās. Pie šādām pazīmēm pieder elpas trūkums vai potīšu tūska.

Vēzis un limfoma

- Pirms Inflectra lietošanas pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai jebkad ir bijusi limfoma (asins vēža veids) vai jebkāds cits vēzis.

- Pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu, kuriem šī slimība ir bijusi ilgu laiku, var būt augstāks limfomas rašanās risks.
- Bērniem un pieaugušajiem, kuri lieto Inflectra, iespējams paaugstināts limfomu vai citu vēža formu attīstības risks.
- Dažiem pacientiem, kuri saņēmuši TNF blokatorus, tajā skaitā infliksimabu, radies reti sastopams vēža veids, ko sauc par hepatosplēnisko T šūnu limfomu. Šie pacienti vairumā bija pusaudžu vecuma zēni vai jauni vīrieši, un lielākai daļai bija Krona slimība vai čūlainais kolīts. Šis vēža veids parasti izraisīja nāvi. Gandrīz visi šie pacienti, papildus TNF blokatoriem, bija saņēmuši arī zāles, kas satur azatioprīnu vai merkaptopurīnu.
- Dažiem pacientiem, kurus ārstēja ar infliksimabu, attīstījās noteikti ādas vēža veidi. Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā vai pēc tās novērojat jebkādas ādas izmaiņas vai ādas jaunveidojumus.
- Dažām sievietēm, kam reimatoīdais artrīts ārstēts ar infliksimabu, radās dzemdes kakla vēzis. Sievietēm, kas lieto Inflectra, arī pēc 60 gadu vecuma, ārsts var ieteikt regulāri veikt pārbaudes, lai atklātu iespējamu dzemdes kakla vēzi.

Plaušu slimība vai izteikta smēķēšana

- Pirms Inflectra lietošanas pastāstiet ārstam, ja Jums ir plaušu slimība, kuras nosaukums ir hroniska obstruktīva plaušu slimība (HOPS), vai ja esat aktīvs smēķētājs.
- Pacientiem, kuriem ir HOPS, un pacientiem, kas ir aktīvi smēķētāji, Inflectra lietošanas laikā var būt augstāks vēža rašanās risks.

Nervu sistēmas slimība

- Pirms Inflectra lietošanas pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai jebkad ir bijuši traucējumi, kas ietekmē Jūsu nervu sistēmu. Pie šādiem traucējumiem pieder izkaisītā skleroze, Gijēna-Barē sindroms, kā arī krampji vai apstiprināta „redzes nerva neirīta” diagnoze.
- Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ārstēšanas ar Inflectra laikā rodas jebkādi nervu slimības simptomi. Pie tiem pieder redzes traucējumi, nespēks rokās vai kājās, jebkuras ķermeņa daļas nejutīgums vai notirpums.

Patoloģiskas ādas atveres

- Pirms Inflectra lietošanas pastāstiet ārstam, ja Jums ir jebkādas patoloģiskas ādas atveres (fistulas).

Vakcinācija

- Konsultējieties ar ārstu, ja esat nesen vakcinēts vai Jums drīzumā jāvakcinējas.
- Pirms sākt ārstēšanu ar Inflectra, Jums jābūt saņēmušam ieteicamās vakcīnas. Inflectra lietošanas laikā Jums ir atļauts saņemt dažas vakcīnas, tomēr Jūs nedrīkstat saņemt dzīvās vakcīnas (tādas, kas satur dzīvu, bet novājinātu baktēriju), jo tās var izraisīt infekcijas.
- Ja Jūs esat saņēmusi Inflectra grūtniecības laikā, Jūsu bērnam pirmajā dzīves gadā dzīvu vakcīnu ievadīšanas rezultātā arī var būt paaugstināts infekcijas risks. Svarīgi, lai Jūs pastāstītu sava bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Inflectra lietošanu, lai viņi varētu izlemt, kad Jūsu bērnam jāsaņem kāda no vakcīnām, arī dzīvās vakcīnas, piemēram, BCG vakcīna (lieto tuberkulozes profilaksei).
- Ja barojat bērnu ar krūti, ir svarīgi, lai Jūs pastāstītu sava bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Inflectra lietošanu, pirms Jūsu bērnam tiek ievadīta kāda vakcīna. Vairāk informācijas skatīt “Grūtniecība un barošana ar krūti”.

Terapeitiskie infekcijas izraisītāji

- Pastāstiet ārstam, ja nesen esat saņēmis vai tiek plānota ārstēšana ar terapeitiskiem infekcijas izraisītājiem (piemēram, BCG instilācija urīnpūslī vēža terapijai).

Ķirurģiskas operācijas vai zobārstnieciskas procedūras

- Pastāstiet ārstam, ja Jums ir plānota kāda ķirurģiska vai zobārstnieciska procedūra.
- Pastāstiet ķirurgam vai zobārstam, ka Jūs saņemt ārstēšanu ar Inflectra, parādot viņiem savu pacienta atgādinājuma kartīti.

Aknu problēmas

- Dažiem pacientiem, kuri saņem Inflectra, var attīstīties nopietnas aknu problēmas.
- Izstāstiet ārstam nekavējoties, ja ārstēšanas ar Inflectra laikā Jums rodas aknu darbības traucējumu simptomi vai aknu problēmas. Simptomi ir ādas un acu dzelte, tumši brūnas krāsas urīns, sāpes vai pietūkums vēdera labajās puses augšdaļā, sāpes locītavās, izsitumi uz ādas vai drudzis.

Mazs asins šūnu skaits

- Dažu pacientu, kas saņem Inflectra, organismā nerodas pietiekams asins šūnu skaits, kas palīdz cīnīties ar infekcijām vai palīdz apturēt asiņošanu.
- Izstāstiet ārstam nekavējoties, ja ārstēšanas ar Inflectra laikā Jums parādās maza asins šūnu skaita simptomi. Simptomi ir pastāvīgs drudzis, vieglāk sākas asiņošana vai veidojas zilumi, vai ir nelieli sarkani vai purpurkrāsas plankumi, kurus rada asiņošana zem ādas vai bāla āda.

Imūnās sistēmas traucējumi

- Dažiem pacientiem, kuri saņem Inflectra, var attīstīties imūnās sistēmas traucējumi, kurus sauc par vilkēdi.
- Izstāstiet ārstam nekavējoties, ja ārstēšanas ar Inflectra laikā Jums attīstās vilkēdes simptomi. Simptomi ir sāpes locītavās vai izsitumi uz vaigiem vai rokām, kas ir jutīgi pret sauli.

Bērni un pusaudži

Iepriekš sniegtā informācija attiecas arī uz bērniem un pusaudžiem. Turklāt:

- dažiem bērnu un pusaudžu vecuma pacientiem, kuri saņēma TNF-blokatorus, piemēram, infliksimabu, radās vēzis, tajā skaitā arī neparastas vēža formas, kuru dēļ dažkārt iestājas nāve;
- bērni, kuri lietoja infliksimabu, saslima ar infekcijām biežāk nekā pieaugušie;
- pirms terapijas ar Inflectra bērniem jāsaņem vakcinācijas shēmā ieteiktās vakcīnas. Inflectra lietošanas laikā bērns drīkst saņemt dažas vakcīnas, tomēr Inflectra lietošanas laikā nedrīkst ievadīt dzīvās vakcīnas.

Inflectra bērniem drīkst lietot vienīgi tad, ja viņiem ārstē Krona slimību vai čūlaino kolītu. Šiem bērniem jābūt 6 gadus veciem vai vecākiem.

Ja neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms Inflectra lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Citas zāles un Inflectra

Pacienti, kas slimo ar iekaisuma slimībām, jau saņem zāles to ārstēšanai. Šīs zāles var izraisīt nevēlamas blakusparādības. Jūsu ārsts Jums ieteiks, kādas zāles Jums jāturpina lietot, kamēr saņemat ārstēšanu ar Inflectra.

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, tajā skaitā jebkādas citas zāles, kuras lieto Krona slimības, čūlainā kolīta, reimatoīdā artrīta, ankilozējošā spondilīta, psoriātiskā artrīta vai psoriāzes ārstēšanai, vai zāles, ko var iegādāties bez receptes, piemēram, vitamīnus un ārstniecisko augu preparātus.

Jo īpaši pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no tālāk minētajām zālēm:

- Zāles, kas ietekmē Jūsu imūno sistēmu.
- Kineret (kas satur anakinru). Inflectra un Kineret nedrīkst lietot vienlaikus.
- Orencia (kas satur abataceptu). Inflectra un Orencia nedrīkst lietot kopā.

Lietojot Inflectra, Jūs nedrīkstat saņemt dzīvās vakcīnas. Ja esat lietojusi Inflectra grūtniecības laikā vai lietojat Inflectra barošanas ar krūti laikā, pastāstiet Jūsu bērna ārstam un citiem veselības aprūpes speciālistiem, kas aprūpē Jūsu bērnu, par Inflectra lietošanu, pirms bērns saņem jebkādas vakcīnas.

Ja neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, pirms Inflectra lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

- Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Inflectra grūtniecības vai barošanas ar krūti laikā drīkst lietot tikai tad, ja Jūsu ārsts uzskata, ka tas ir Jums nepieciešams.
- Kamēr Jūs ārstē ar Inflectra un 6 mēnešus pēc tam, Jums jāizvairās no grūtniecības. Konsultējieties ar savu ārstu par kontracepcijas lietošanu šajā laikā.
- Ja Jūs grūtniecības laikā saņēmat Inflectra, Jūsu bērnam var būt paaugstināts infekcijas rašanās risks.
- Svarīgi, lai Jūs pastāstītu sava bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Inflectra lietošanu pirms Jūsu bērnam tiek ievadīta jebkāda vakcīna. Ja esat saņēmusi Inflectra grūtniecības laikā, BCG vakcīnas (lieto tuberkulozes profilaksei) ievadīšana Jūsu bērnam līdz viņa 12 mēnešu vecumam var izraisīt infekciju ar smagām komplikācijām, arī nāvi. Dzīvās vakcīnas, piemēram, BCG vakcīnu, nedrīkst ievadīt Jūsu bērnam līdz viņa 12 mēnešu vecumam, ja vien bērna ārsts nav ieteicis citādi. Sīkāku informāciju skatīt punktā par vakcināciju.
- Svarīgi, lai Jūs pastāstītu sava bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Inflectra lietošanu, pirms Jūsu bērnam tiek ievadīta kāda vakcīna. Kamēr barojat bērnu ar krūti, Jūsu bērnam nedrīkst ievadīt dzīvās vakcīnas, ja vien bērna ārsts nav ieteicis citādi.
- Ziņots, ka zīdaiņiem, kuru mātes grūtniecības laikā tika ārstētas ar infliksimabu, stipri samazinājās leikocītu (balto asins šūnu) skaits. Ja Jūsu bērnam bieži ir drudzis vai infekcijas, nekavējoties sazinieties ar bērna ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka Inflectra ietekmēs transportlīdzekļu vadīšanas vai iekārtu apkalpošanas spējas. Ja Jums pēc Inflectra lietošanas ir nogurums, reibonis vai slikta pašsajūta, nevadiet transportlīdzekli vai nelietojiet ierīces un mehānismus.

Inflectra satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā – būtībā tās ir „nātriju nesaturošas”. Tomēr pirms Inflectra ievadīšanas pacientam zāles tiek sajauktas ar šķīdumu, kas satur nātriju. Konsultējieties ar savu ārstu, ja ievērojat diētu ar samazinātu sāls saturu.

Inflectra satur polisorbātu 80

Inflectra satur 0,5 mg polisorbāta 80 katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,05 mg/ml. Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

3. Kā ievadīs Inflectra

Cik daudz Inflectra lieto

- Ārsts izlems, kādu zāļu devu lietot un cik bieži Jūs saņemsiet Inflectra. Tas būs atkarīgs no Jūsu slimības, ķermeņa masas un Jūsu atbildes reakcijas uz Inflectra.
- Zemāk tabulā ir redzams, cik bieži Jūs parasti saņemsiet šīs zāles pēc pirmās devas.

2. deva	2 nedēļas pēc 1. devas
3. deva	6 nedēļas pēc 1. devas
Turpmākās devas	Ik pēc 6–8 nedēļām atkarībā no Jūsu slimības

Reimatoīdais artrīts

Parastā deva ir 3 mg uz katru ķermeņa masas kilogramu.

Psoriātisks artrīts, ankilozējošais spondilīts (Behtereva slimība), psoriāze, čūlainais kolīts un Krona slimība

Parastā deva ir 5 mg uz katru ķermeņa masas kilogramu.

Kā lietot Inflectra

- Inflectra Jums ievadīs ārsts vai medicīnas māsa slimnīcā vai klīnikā.
- Jūsu ārsts vai medicīnas māsa sagatavos zāles infūzijai.
- Zāles (2 stundu laikā) ievadīs infūzijas (pilienu) veidā vienā no Jūsu vēnām, parasti rokā. Pēc trešās ārstēšanas reizes Jūsu ārsts var izlemt ievadīt Jums Inflectra devu 1 stundas laikā.
- Inflectra ievadīšanas laikā un vēl 1-2 stundas pēc tās Jūs novēros.

Lietošana bērniem un pusaudžiem

Ieteicamā deva Krona slimības un čūlainā kolīta ārstēšanai bērniem (6 gadus veciem vai vecākiem) ir tāda pati kā pieaugušajiem.

Ja esat saņēmis Inflectra vairāk nekā noteikts

Tā kā šīs zāles Jums ievada ārsts vai medicīnas māsa, maz ticams, ka Jums ievadīs pārāk daudz zāļu. Nav zināmas nevēlamas blakusparādības, kādas rodas, ja lieto pārāk daudz Inflectra.

Ja esat aizmirsis vai izlaidis savu Inflectra infūziju

Ja esat aizmirsis vai izlaidis apmeklējumu, lai saņemtu Inflectra, pēc iespējas ātrāk pierakstieties uz nākamo vizīti.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Vairums blakusparādību ir viegli vai mēreni izteiktas. Taču dažas var būt nopietnas, un tām var būt nepieciešama ārstēšana. Blakusparādības var rasties arī pēc tam, kad ārstēšana ar Inflectra pārtraukta.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja novērojat kādu no tālāk minētajām blakusparādībām:

- **Alerģiskas reakcijas pazīmes**, piemēram, sejas, lūpu, mēles, mutes dobuma vai rīkles tūska, kas var izraisīt apgrūtinātu rīšanu vai elpošanu, izsitumi, nātrene, plaukstu, pēdu vai potīšu pietūkums. Dažas no šīm reakcijām var būt nopietnas vai dzīvību apdraudošas. Alerģiska reakcija var rasties 2 stundu laikā pēc injekcijas vai vēlāk. Vairākas alerģiskas blakusparādības, kas var rasties līdz 12 dienām pēc injekcijas, ir sāpes muskuļos, drudzis, sāpes locītavās vai žoklī, rīkles iekaisums vai galvassāpes;
- **Sirdsdarbības traucējumu pazīmes**, piemēram, nepatīkama sajūta krūtīs vai sāpes, sāpes rokās, sāpes vēderā, elpas trūkums, nemiers, apreibums, reibonis, ģībonis, svīšana, slikta dūša, vemšana, vibrējoši vai dobji sirdspuksti, paātrināta vai palēnināta sirdsdarbība, un potīšu tūska;
- **Infekcijas (tajā skaitā TB) pazīmes**, piemēram, drudzis, nogurums, klepus, kas var būt pastāvīgs, elpas trūkums, gripai līdzīgi simptomi, ķermeņa masas samazināšanās, svīšana naktī, caureja, brūces, strutu uzkrāšanās zarnās vai ap anālo aptveri (abscess), stomatoloģiskas problēmas vai dedzinoša sajūta urinējot;
- **Iespējamās vēža pazīmes**, tajā skaitā, bet ne tikai, limfmezglu pietūkums, ķermeņa masas samazināšanās, drudzis, neparasti mezgli uz ādas, dzimumzīmju vai ādas krāsas izmaiņas vai neierasta maksts asiņošana.

- **Ar plaušām saistītu traucējumu pazīmes**, piemēram, klepus, apgrūtināta elpošana vai spiedoša sajūta krūškurvī;
- **Ar nervu sistēmu saistītu traucējumu pazīmes (tajā skaitā redzes traucējumi)**, piemēram, insulta pazīmes (pēkšņs sejas, rokas vai kājas vājums vai nejutīgums, it īpaši ķermeņa vienā pusē; pēkšņs apjukums, apgrūtināta runāšana vai izpratne; apgrūtināta redze vienā vai abās acīs, apgrūtināta staigāšana, reibonis, līdzsvara vai koordinācijas zudums, vai stipras galvassāpes), krampji, tirpšana/nejutīgums jebkurā Jūsu ķermeņa daļā vai nespēks rokās vai kājās, redzes pārmaiņas, piemēram, redzes dubultošanās vai citas ar acīm saistītas problēmas;
- **Aknu darbības traucējumu pazīmes** (tajā skaitā B hepatīta infekcija, ja Jums kādreiz bijis B hepatīts), piemēram, ādas vai acu dzelte, tumši brūnas krāsas urīns, sāpes vai pietūkums vēdera labās puses augšdaļā, sāpes locītavās, izsitumi uz ādas, drudzis;
- **Pazīmes, kas liecina par imūnsistēmas traucējumu**, kā, piemēram, sāpes locītavās vai izsitumi uz vaigiem vai rokām, kas ir jutīgi pret sauli (vilkēde) vai klepus, elpas trūkums, drudzis vai izsitumi uz ādas (sarkoidoze).
- **Samazināta asins šūnu skaita pazīmes**, piemēram, pastāvīgs drudzis, nosliece uz asiņošanu vai asins izplūdumiem, nelieli sarkani vai purpurkrāsas plankumi, kurus izraisa asiņošana zem ādas, vai bāla ādas krāsa.
- **Nopietnas ādas saslimšanas**, piemēram, sarkanīgi mērķim līdzīgi laukumi vai apaļi plankumi bieži ar pūslīti centrā, plašu ādas lauku čūlošanās vai lobīšanās (eksfoliācija), čūlas mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un acīs vai mazi strutām pildīti pūslīši, kas var izplatīties pa visu ķermeni. Šīs ādas reakcijas var noritēt kopā ar drudzi.

Ja novērojat kādu no iepriekš minētajām blakusparādībām, nekavējoties pastāstiet to ārstam.

Lietojot Inflectra, ir novērotas šādas blakusparādības:

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- sāpes vēderā, slikta dūša,
- vīrusu infekcijas, piemēram, herpes vīrusa infekcija vai gripa,
- augšējo elpceļu infekcija, piemēram, sinusīts,
- galvassāpes,
- infūzijas izraisītas blakusparādības,
- sāpes.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- aknu darbības pārmaiņas, paaugstināts aknu enzīmu līmenis (atklāj asins analīzēs),
- plaušu vai krūškurvja orgānu infekcija, piemēram, bronhīts vai pneimonija,
- apgrūtināta vai sāpīga elpošana, sāpes krūškurvī,
- kuņģa vai zarnu asiņošana, caureja, gremošanas traucējumi, dedzināšana aiz krūšu kaula, aizcietējums,
- nātrene, mezgli izsitumi vai sausa āda,
- līdzsvara traucējumi vai reibonis,
- drudzis, pastiprināta svīšana,
- asinsrites traucējumi, piemēram, pazemināts vai paaugstināts asinsspiediens,
- zilumu rašanās, karstuma viļņi vai deguna asiņošana, silta, sāra āda (pietvīkums),
- noguruma vai vājuma sajūta,
- bakteriālas infekcijas, piemēram, asins saindēšanās, abscess vai ādas infekcija (celulīts),
- ādas sēnīšu infekcija,
- asins problēmas, piemēram, anēmija vai samazināts leukocītu skaits,
- palielināti limfmezgli,
- depresija, miega traucējumi,
- acu bojājumi, tajā skaitā sarkanas acis un acu infekcija,
- paātrināta sirdsdarbība (tahikardija) vai sirdsklauves,
- locītavu, muskuļu vai muguras sāpes,
- urīnceļu infekcija,

- psoriāze, ādas bojājumi, piemēram, ekzēma un matu izkrišana,
- reakcijas injekcijas vietā, piemēram, sāpes, pietūkums, apsārtums vai nieze,
- drebuļi, šķidruma uzkrāšanās zem ādas, izraisot pietūkumu,
- nejutīgums vai tirpšanas sajūta.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- asinsrites mazspēja, vēnas pietūkšana,
- asins uzkrāšanās ārpus asinsvadiem (hematoma) vai zilumu veidošanās,
- ādas bojājumi, piemēram, pūšļu veidošanās, kārpas, patoloģiska ādas krāsa vai pigmentācija, lūpu pietūkšana, ādas sabiezēšana, sarkana, zvīņojoša un plēkšņaina āda,
- smagas alerģiskas reakcijas (piemēram, anafilakse), imūnās sistēmas slimība, kuru sauc par vilkēdi, alerģiskas reakcijas pret svešas cilmes olbaltumvielām,
- brūču dzīšanai nepieciešams lielāks laiks,
- aknu (hepatīts) vai žultspūšļa tūska, aknu bojājums,
- atmiņas traucējumi, uzbudināmība, apjukums, nervozitāte,
- acu bojājumi, tajā skaitā redzes miglošanās, sliktāka redze, pietūkušas acis vai miežgrauds,
- sirds mazspējas rašanās vai pastiprināšanās, palēnināta sirdsdarbība,
- ģībonis,
- krampji, nervu saslimšanas,
- caurums zarnā vai nosprostojums zarnās, sāpes vēderā vai vēdergrauzes,
- aizkuņģa dziedzera tūska (pankreatīts),
- sēnīšu infekcijas, piemēram, rauga sēnīšu infekcija vai nagu sēnīšu infekcija,
- plaušu darbības traucējumi (piemēram, tūska),
- šķidrums telpā ap plaušām (izsvīdums pleirā),
- elpceļu sašaurināšanās plaušās, kas apgrūtina elpošanu,
- plaušu gļotādas iekaisums, kas izraisa asas sāpes krūškurvī, kuras pastiprinās elpojot (pleirīts),
- tuberkuloze,
- nieru infekcijas,
- samazināts trombocītu skaits, pārāk daudz leukocītu,
- maksts infekcija,
- asinsanalīzes, kas uzrāda “antivielas” pret Jūsu organismu,
- holesterīna un tauku līmeņa izmaiņas asinīs,
- ķermeņa masas pieaugums (vaiņumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija mazs).

Reti (var rasties līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- noteikta veida asins vēzis (limfoma),
- asinis nepiegādā pietiekami daudz skābekļa organisma audiem, asinsrites traucējumi, piemēram, asinsvadu sašaurināšanās,
- galvas smadzeņu apvalku iekaisums (meningīts),
- novājinātas imūnās sistēmas izraisītas infekcijas,
- B hepatīta infekcija, ja Jums iepriekš ir bijis B hepatīts,
- imūnsistēmas problēmas izraisīts aknu iekaisums (autoimūnais hepatīts),
- aknu darbības traucējumi, kas izraisa ādas un acu dzelti (dzelte),
- patoloģiska audu tūska vai augšana,
- smaga alerģiska reakcija, kas var izraisīt sāpīgas zudumu un var būt dzīvībai bīstama (anafilaktiskais šoks),
- sīko asinsvadu tūska (vaskulīts),
- imūnās sistēmas traucējumi, kas var ietekmēt plaušas, ādu un limfmezglus (piemēram, sarkoidoze),
- imūnsistēmas šūnu sakopojumi iekaisuma reakcijas dēļ (granulomatozi bojājumi),
- intereses vai emociju zudums,
- nopietnas ādas saslimšanas, piemēram, toksiska epidermas nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms un akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze,

- citas ādas slimības, piemēram, erythema multiforme, pūšļi un ādas lobīšanās vai augoņi (furunkuloze),
- nopietni nervu sistēmas traucējumi, piemēram, transversāls mielīts, multiplai sklerozei līdzīga saslimšana, redzes nerva iekaisums un Gijēna-Barē sindroms,
- acs iekaisums, kas var izraisīt redzes izmaiņas, tajā skaitā aklumu,
- šķidruma uzkrāšanās ap sirdi (izsvīdums perikardā),
- nopietni plaušu darbības traucējumi (piemēram, intersticiāla plaušu slimība),
- melanoma (ādas vēža veids),
- dzemdes kakla vēzis,
- samazināts asins šūnu skaits, arī stipri samazināts balto asins šūnu skaits,
- nelieli sarkani vai purpursarkani plankumi, kurus izraisa asiņošana zem ādas,
- lihenoidas reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz gļotādām),
- normai neatbilstošs asins proteīna, ar nosaukumu “komplementa faktors”, līmenis. Komplementa faktors ir imūnsistēmas daļa.

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- vēzis bērniem un pieaugušajiem,
- reti sastopams asins vēzis, kas rodas galvenokārt pusaudžiem un jauniem vīriešiem (hepatosplēniska T šūnu limfoma),
- aknu mazspēja,
- Merkela šūnu karcinoma (ādas vēža veids),
- Kapoši sarkoma – rets vēzis, kas saistīts ar cilvēka herpes 8. tipa vīrusa infekciju. Kapoši sarkoma visbiežāk parādās kā purpursarkani bojājumi uz ādas,
- stāvokļa, ko sauc par dermatomiozītu, pasliktināšanās (kad izsitumiem uz ādas pievienojas muskuļu vājums),
- sirdslēkme,
- insults,
- īslaicīgs redzes zudums infūzijas laikā vai 2 stundu laikā pēc tās,
- infekcija pēc dzīvās vakcīnas lietošanas, jo imūnsistēma ir novājināta,
- traucējumi pēc medicīniskās procedūras (tajā skaitā infekciju izraisīti un citi traucējumi).

Papildus blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Bērniem, kuri lietoja infliksimabu Krona slimības ārstēšanai, novēroja dažas atšķirības blakusparādībās, salīdzinot ar pieaugušajiem, kuri lietoja infliksimabu Krona slimības ārstēšanai. Blakusparādības, kuras bērniem novēroja biežāk bija mazs sarkano asins šūnu skaits (anēmija), asinis izkārnījumos, zems kopējais balto asins šūnu skaits (leikopēnija), apsārtums vai piesarkums (pietvīkums), vīrusu infekcijas, zems balto asins šūnu skaits, kuras cīnās ar infekciju (neitropēnija), kaulu lūzumi, elpošanas ceļu bakteriāla infekcija un alerģiskas reakcijas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Inflectra

Inflectra uzglabās veselības aprūpes speciālisti slimnīcā vai klīnikā. Ja Jums nepieciešama informācija par uzglabāšanu, tā ir šāda:

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma un kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

- Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).
- Šīs zāles var uzglabāt oriģinālā iepakojumā ārpus ledusskapja temperatūrā līdz 25 °C, uzglabājot ne ilgāk par vienreizēju 6 mēnešus ilgu laika periodu, bet tas nedrīkst pārsniegt uz kastītes norādīto derīguma termiņu. Šajā gadījumā nedrīkst ievietot zāles atpakaļ ledusskapī. Uz kastītes uzrakstiet jauno derīguma termiņu, norādot dienu/mēnesi/gadu. Ja šīs zāles netika izlietotas līdz jaunā derīguma termiņa vai derīguma termiņa, kas norādīts uz kastītes - beigām, atkarībā no tā, kurš iestājas pirmais, tās jāiznīcina.
- Pēc Inflectra sagatavošanas infūzijai ieteicams to izlietot, cik drīz iespējams (3 stundu laikā). Tomēr, ja šķīdums ir pagatavots aseptiskos apstākļos, to var uzglabāt ledusskapī 2 °C – 8°C temperatūrā līdz 60 dienām un vēl 24 stundas 25 °C temperatūrā pēc izņemšanas no ledusskapja.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka tās ir mainījušas krāsu vai ir redzamas daļiņas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Inflectra satur

- Aktīvā viela ir infliksimabs. Katrs flakons satur 100 mg infliksimaba. Pēc sagatavošanas katrs ml satur 10 mg infliksimaba.
- Citas sastāvdaļas ir saharoze, polisorbāts 80 (E433), nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts un nātrijs hidrogēnfosfāta dihidrāts (skatīt 2. punktu “Inflectra satur polisorbātu 80”).

Inflectra ārējais izskats un iepakojums

Inflectra ir pieejams stikla flakonā pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai veidā. Balts pulveris.

Inflectra tiek ražots pa 1, 2, 3, 4 vai 5 flakoniem iepakojumā. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Beļģija

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

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

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

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

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

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Inflectra, jāizsniedz pacienta atgādinājuma kartīte.

Norādījumi par lietošanu un rīkošanos – uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt pie 2 °C – 8 °C.

Inflectra var uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C, uzglabājot ne ilgāk par vienreizēju 6 mēnešus ilgu laika periodu, bet tas nedrīkst pārsniegt uz kastītes norādīto derīguma termiņu. Jaunajam derīguma termiņam jābūt uzrakstītam uz kastītes. Pēc izņemšanas no ledusskapja, Inflectra nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī.

Norādījumi par lietošanu un rīkošanos – sagatavošana, atšķaidīšana un ievadišana

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

1. Jāaprēķina deva un nepieciešamais Inflectra flakonu skaits. Katrā Inflectra flakonā ir 100 mg infliksimaba. Jāaprēķina kopējais nepieciešamais sagatavotā Inflectra šķīduma tilpums.
2. Katra Inflectra flakona saturs jāsagatavo ar 10 ml injekciju ūdens aseptiskos apstākļos, izmantojot šļirci ar 21. izmēra (0,8 mm) vai tievāku adatu. Jānoņem no flakona vāciņš un jānotīra virsma ar 70% spirta salveti. Caur gumijas aizbāžņa centru jāiedur šļirces adats flakonā un jāvirza injekciju ūdens strūkļa pret flakona stikla sienīti. Uzmanīgi jāpavirpina flakons, lai šķīdumā izšķīstu pulveris. Jāizvairās no ilgstošas vai enerģiskas kratīšanas. FLAKONU NEDRĪKST KRATĪT. Šķīdums sagatavošanas laikā var putoties. Sagatavotais šķīdums jāatstāj uz 5 minūtēm. Šķīdumam jābūt bezkrāsainam vai viegli iedzeltenam un opalescējošam. Šķīdumā var veidoties dažas smalkas caurspīdīgas daļiņas, jo infliksimabs ir proteīns. Šķīdumu nedrīkst lietot, ja redzamas duļķainas daļiņas, mainījusies krāsa vai redzamas svešas daļiņas.
3. Nepieciešamo sagatavotā Inflectra šķīduma tilpumu jāatšķaida līdz 250 ml ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām. Neatšķaidiet sagatavoto Inflectra šķīdumu ar citiem šķīdinātājiem. Atšķaidīt var, ievielkot sagatavotajam Inflectra tilpumam atbilstošu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda infūziju šķīduma tilpumu no 250 ml stikla pudeles vai infūziju maisa. Lēnām jāpievieno nepieciešamais sagatavotā Inflectra šķīduma tilpums 250 ml infūziju pudelei vai maisam un uzmanīgi jāsamaisa. Ja tilpums pārsniedz 250 ml, lietojiet lielāku infūzijas maisu (piemēram, 500 ml, 1000 ml) vai izmantojiet vairākus 250 ml infūzijas maisus, lai nodrošinātu, ka infūzijas šķīduma koncentrācija nepārsniedz 4 mg/ml. Ja pēc izšķīdināšanas un atšķaidīšanas infūzijas šķīdums tiek uzglabāts ledusskapī, tad pirms 4. soļa tam ir jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai līdz 25 °C 3 stundas. Uzglabāšana pēc 24 stundām 2 °C - 8 °C temperatūrā attiecas uz Inflectra sagatavošanu tikai infūzijas maisiņā.
4. Infūziju šķīdumu jāievada laika periodā, kas nav īsāks par ieteikto infūzijas laiku (skatīt 3. punktu). Jālieto tikai infūzijas komplekts ar līnijā integrētu, sterilu, apirogēnu, proteīnus maz saistošu filtru (poru izmērs 1,2 mikrometri vai mazāks). Tā kā šķīdums nesatur konservantus, infūziju ieteicams sākt pēc iespējas ātrāk vai 3 stundu laikā pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas. Ja to neizlieto nekavējoties, par tā uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs, un tam parasti nevajadzētu būt ilgākam par 24 stundām, ja to uzglabā temperatūrā 2 °C - 8 °C, ja vien sagatavošana un atšķaidīšana notikusi kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos. Neizlietotās infūziju šķīduma daļas nedrīkst uzglabāt atkārtotai lietošanai.

5. Pirms lietošanas Inflectra ir vizuāli jāpārbauda, vai nav redzamas svešas daļiņas vai krāsas izmaiņas. Šķīdumu nedrīkst lietot, ja redzamas duļķainas daļiņas, mainījusies krāsa vai redzamas svešas daļiņas.
6. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Zāles vairs nav reģistrētas