

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zessly 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 100 mg infliksimaba (infliximabum). Infliksimabs ir himēriskas cilvēka-peles IgG1 monoklonālās antivielas, kas iegūtas no Ķīnas kāmjū olnīcu (*Chinese Hamster Ovary*, CHO) šūnām izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju. Pēc šķīdināšanas katrā ml ir 10 mg infliksimaba.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrāta pagatavošanai)

Balts, liofilizēts pulveris peletēs.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Reimatoīdais artrīts

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

- pieaugušiem pacientiem ar aktīvu slimību, ja slimību modificējošas pretreimatiskā zāles (slimības gaitu modificējoši pretreimatisma līdzekļi – DMARDs), to vidū metotreksāts, nav pietiekami efektīvas.
- pieaugušiem pacientiem ar smagu, aktīvu un progresējošu slimību, kas iepriekš nav saņēmuši ārstēšanu ar metotreksātu, vai citiem DMARDs.

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

Krona slimība pieaugušajiem

Zessly indicēts:

- mērenas 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 (to vidū antibiotiku, drenāžas un imūnsupresīvas terapijas) kurss nav bijis efektīvs.

Krona slimība bērniem

Zessly indicēts smagas, aktīvas Krona slimības ārstēšanai 6 līdz 17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem, kam nav atbildes reakcijas pret tradicionālo terapiju, arī kortikosteroīdiem, imūnmodulatoriem un primāru balstterapiju; vai kas nepanes šādu terapiju vai tā ir medicīniski kontrindicēta. Infliksimabs pētīts tikai kombinācijā ar tradicionālu imūnsistēmu nomācošu terapiju.

Čūlainais kolīts

Zessly indicēts mēreni līdz izteikti aktīva čūlainā kolīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kam bijusi nepietiekama atbildreakcija pret tradicionālo terapiju, tostarp kortikosteroīdiem un 6-merkaptopurīnu (6-MP) vai azatiopurīnu (AZA), kā arī pacientiem, kas šādu terapiju nepanes vai kam tā ir medicīniski kontrindicēta.

Čūlains kolīts bērniem

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

Ankilozējošais spondilīts

Zessly indicēts smaga, aktīva ankilozējošā spondilīta ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir neadekvāta reakcija uz parastu terapiju.

Psoriātisks artrīts

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

Zessly jālieto:

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

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

Psoriāze

Zessly indicēts vidēji smagas vai smagas *psoriasis vulgaris* ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kam nav bijusi atbildreakcija pret citu sistēmisku terapiju, tostarp ciklosporīnu, metotreksātu vai PUVA, kam tā ir medicīniski kontrindicēta, vai kas to nepanes (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Zessly terapija jāsaņem un jāuzrauga kvalificētiem ārstiem, kuriem ir pieredze reimatoīdā artrīta, zarnu iekaisuma slimību, ankilozējošā spondilīta, psoriātiskā artrīta vai psoriāzes diagnosticēšanā un ārstēšanā. Zessly jālieto intravenozi. Zessly infūzijas jāievada kvalificētiem veselības aprūpes speciālistiem, kas ir apmācīti noteikt jebkuras infūzijas radītas problēmas. Ar Zessly ārstētiem pacientiem vietējam reģistrācijas apliecības īpašnieka pārstāvim jāizsniedz lietošanas instrukcija un pacienta atgādinājuma kartīte.

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

Devas

Pieaugušie (≥ 18 gadi)

Reimatoīdais artrīts

3 mg/kg intravenozas infūzijas veidā ar sekojošām papildu infūzijām ar 3 mg/kg devu 2 un 6 nedēļas pēc pirmās infūzijas, pēc tam ik pēc 8 nedēļām.

Zessly jālieto kopā ar metotreksātu.

Ir pieejami dati, kas liecina, ka klīniskā atbildreakcija parasti tiek sasniegta 12 nedēļu terapijas laikā. Ja pacientam pēc šī perioda nerodas pietiekama atbildreakcija vai atbildreakcija 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 atbildreakcija, pacientiem jāturpina lietot izraudzītā deva, vai jāievēro devas lietošanas biežums. Terapijas turpināšana rūpīgi jāapsver pacientiem, kam nerodas terapeitiska atbildreakcija pēc pirmajām 12 terapijas nedēļām vai pēc devas pielāgošanas.

Mērena vai smaga, akūta Krona slimība

Preparātu 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 nozīmēšanas.

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

- Balstterapija: papildus 5 mg/kg infūzijas deva 6. nedēļā pēc pirmās infūzijas, pēc tam sekojoša 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. apakšpunktā)

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 rūpīgi jāapsver.

Fistulējoša, akūta Krona slimība

Preparātu 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:

- Balstterapija: 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. apakšpunktā).

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.

Ir ļoti maza klīniskā pieredze Krona slimības terapijā, ja slimības pazīmes un simptomi atkārtojas, tāpat trūkst datu par ieguvumu/risku pie turpmākās ārstēšanas ar alternatīvo lietošanas kursu.

Čūlainais kolīts

5 mg/kg intravenozas infūzijas veidā ar sekojošām papildu infūzijām ar 5 mg/kg devu 2. un 6. nedēļā pēc pirmās infūzijas, pēc tam – ik pēc 8 nedēļām.

Pieejamie dati liecina, ka klīnisko atbildreakciju parasti panāk 14 ārstēšanas nedēļās, proti, ar trīs devām. Pagarināta terapija pacientiem, kam šajā laika periodā nav novērojams nekāds terapeitisks uzlabojums, rūpīgi jāapsver.

Ankilozējošais spondilīts

5 mg/kg intravenozas infūzijas veidā ar sekojošām papildu infūzijām ar 5 mg/kg devu 2. un 6. nedēļā pēc pirmās infūzijas, pēc tam ik pēc 6–8 nedēļām. Ja pacients nepakļaujas ārstēšanai pēc 6 nedēļām (t.i., pēc 2. devas), tad papildus ārstēšanu ar infliksimaba lietošanu nevajag turpināt.

Psoriātisks artrīts

5 mg/kg intravenozas infūzijas veidā ar sekojošām papildu infūzijām ar 5 mg/kg devu 2. un 6. nedēļā pēc pirmās infūzijas, pēc tam ik pēc 8 nedēļām.

Psoriāze

5 mg/kg intravenozas infūzijas veidā ar sekojošām papildu infūzijām ar 5 mg/kg devu 2. un 6. nedēļā pēc pirmās infūzijas, pēc tam ik pēc 8 nedēļām. Ja pacientam nav atbildreakcijas pēc 14 nedēļām (t.i., pēc 4 devām), papildus ārstēšana ar infliksimabu nav jāveic.

Krona slimības un reimatoīdā artrīta atkārtota ārstēšana

Ja slimības pazīmes un simptomi atkārtojas, Zessly var ievadīt vēlreiz 16 nedēļu laikā pēc pēdējās infūzijas. Klīniskajos pētījumos aizkavētas 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 16 nedēļu ilga infliksimaba lietošanas pārtraukuma, nav zināma. Tas attiecas uz pacientiem gan ar Krona slimību, gan ar reimatoīdo artrītu.

Čūlainā kolīta atkārtota ārstēšana

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

Psoriāzes atkārtota ārstēšana

Ierobežotā pieredze psoriāzes atkārtotai ārstēšanai ar vienu infliksimaba devu pēc 20 nedēļām liek domāt par efektivitātes samazināšanos un biežākām vieglas vai vidējas pakāpes infūzijas izraisītām reakcijām, ja salīdzina ar ievadīšanas biežumu, uzsākot terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Nelielā pieredze, kas iegūta atkārtotas ārstēšanas laikā ar atkārtotas indukcijas shēmu pēc slimības uzliesmojuma, liecina par lielāku infūzijas reakciju sastopamību, tostarp arī smagu, salīdzinot ar 8 nedēļu balstterapiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Atkārtota ievadīšana visu indikāciju gadījumā

Ja tiek pārtraukta balstterapija un ir jāatsāk ārstēšana, atkārtotas indukcijas shēmu neiesaka izmantot (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šādā situācijā Zessly lietošana jāatsāk ar vienu devu un pēc tam jāievada balstdeva, kā aprakstīts iepriekš.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

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

Nieru un/vai aknu darbības traucējumi

Infliksimabs šīm pacientu grupām nav pētīts. Ieteikumus par devām nevar sniegt (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Krona slimība (6–17 gadi)

5 mg/kg intravenozas infūzijas veidā ar sekojošām papildu infūzijām ar 5 mg/kg devu 2. un 6. nedēļā pēc pirmās infūzijas, pēc tam ik pēc 8 nedēļām. Pieejamie dati neapstiprina turpmāku infliksimaba lietošanu bērniem un pusaudžiem, kam nav atbildes reakcijas pirmo 10 ārstēšanas nedēļu laikā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Dažiem pacientiem, lai saglabātu klīnisko rezultātu, 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 būtu 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 (6–17 gadi)

5 mg/kg intravenozas infūzijas veidā ar sekojošām papildu infūzijām ar 5 mg/kg devu 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 par 6 gadiem jaunākiem bērniem ar čūlaino kolītu. 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, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Juvenils idiopātisks artrīts, psoriātiskais artrīts un ankilozējošais spondilīts

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

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

Lietošanas veids

Zessly jāievada intravenozi 2 stundu laikā. Vismaz 1–2 stundas pēc infūzijas beigām jānovēro, vai pacientiem, kuriem ievadīts Zessly, nerodas akūtas, ar infūziju saistītas reakcijas. Jābūt pieejamiem piederumiem neatliekamās medicīniskās palīdzības sniegšanai, piemēram, adrenalīnam, antihistamīniem, kortikosteroīdiem un elpvadu caurulītēm. Lai mazinātu ar infūziju saistītas reakcijas risku, īpaši tad, ja tās radušās jau agrāk, pacientiem var ievadīt premedikāciju, piemēram, antihistamīnu, hidrokortizonu un/vai paracetamolu, un infūziju var ievadīt lēnāk (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Mazāks infūzijas laiks pieaugušo indikāciju gadījumā

Rūpīgi izvēlētiem pieaugušiem pacientiem, kuri labi panesuši vismaz trīs pirmās 2 stundas ilgās Zessly infūzijas (terapijas sākšanas fāze) un kas saņem balstterapiju, 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, citiem peļņu proteīniem vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacienti ar tuberkulozi vai citu smagu infekciju, piemēram, sepsi, abscesu 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 reakcija un paaugstināta jutība

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

Akūtas infūzijas reakcijas, to vidū 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 iekārtām un zālēm šo reakciju novēršanai, tādām kā adrenalīnam, prehistamīna līdzekļiem, kortikosteroīdiem un elpināšanas iekārtai). Vieglu un pārejošu reakciju profilaksei pacientam iepriekš var ievadīt, piemēram, prehistamīna līdzekli, hidrokortizonu un/vai paracetamolu.

Pret infliksimabu var rasties antivielas, kas parasti izpaužas kā organisma reakcija pret infūziju atkārtotas lietošanas pieaugumu. Nelielam skaitam reakcija pret infūziju izpaužas kā nopietnas alerģiskas reakcijas. Tika novērota sakarība starp antivielu rašanos pret infliksimabu un samazinātu atbildes reakcijas laiku. Vienlaicīga lietošana ar imūnmodulatoriem tiek saistīta ar mazāku antivielu rašanos pret infliksimabu, kā arī samazinātu reakciju pret infūzijas atkārtotu ievadīšanu. Vienlaicīgās terapijas efektivitāte ar imūnmodulatoriem bija lielāka epizodiski ārstētiem pacientiem, nekā tiem pacientiem, kas saņēma balstterapiju. Pacientiem, kas pārtrauca imūnsupresantu lietošanu pirms infliksimaba terapijas uzsākšanas vai tās laikā, ir lielāks šo antivielu veidošanās risks. Šīs antivielas pret infliksimabu ne vienmēr var noteikt seruma paraugā. Rodoties smagai reakcijai, jāveic simptomātiska ārstēšana un turpmāk Zessly infūziju nedrīkst ievadīt (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos tika novērotas aizkavētas paaugstinātas jutības reakcijas. Iegūtie dati liecina, ka risks aizkavētas jutības pieaugumam ir saistīts ar infliksimaba lietošanas pārtraukuma ilgumu. Aizkavētu nevēlamo reakciju gadījumā pacientam ir jārekomendē nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja pacients pēc ilgāka laika saņem atkārtotu ārstēšanas kursu, tas rūpīgi jāuzrauga, vai neparādās aizkavētas paaugstinātas jutības pazīmes un simptomi.

Infekcijas

Pacienti pirms un pēc Zessly terapijas, kā arī tās laikā rūpīgi jānovēro, vai nerodas infekcija, ieskaitot tuberkulozi. 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 Zessly vairs nedrīkst ievadīt.

Apsverot Zessly lietošanu pacientiem ar hronisku infekciju vai recidivējošām infekcijām anamnēzē, tostarp pacientiem, kas vienlaikus lieto imunitāti nomācošu terapiju, jāievēro piesardzība. Pacientiem jāiesaka atbilstoši izvairīties no iespējamiem infekcijas riska faktoriem.

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

Jāatceras, 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, tostarp sepse un pneimonija, invazīvas sēnīšu, vīrusu un citas oportūnistiskas infekcijas. Dažas no šīm infekcijām ir bijušas letālas: visbiežāk aprakstītās oportūnistiskās infekcijas, kuru gadījumos mirstība pārsniedz 5%, ir pneimocistoze, kandidoze, listerioze un aspergiloze.

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

Tuberkuloze

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

Pirms Zessly terapijas sākšanas 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 jāveic atbilstošas skrīninga pārbaudes, (piem., tuberkulīna ādas tests,

krūškurvja rentgenogramma, un/vai gamma-interferona tests) (jāņem vērā vietēji izstrādātie ieteikumi). Šo pārbažu veikšanu vēlams ierakstīt pacienta atgādinājuma kartītē. Ārstam jāatgādina, ka var iegūt maldinoši negatīvu tuberkulīna testa rezultātu, īpaši smagi slimiem pacientiem vai pacientiem ar nomāktu imunitāti.

Ja diagnosticēta aktīva tuberkuloze, Zessly terapiju nedrīkst sākt (skatīt 4.3. apakšpunktu).

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

Ja ir diagnosticēta neaktīva (latenta) tuberkuloze, jāsāk tās ārstēšana ar prettuberkulozes līdzekļiem pirms Zessly lietošanas sākšanas 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 Zessly terapijas uzsākšanas.

Prettuberkulozes terapijas nepieciešamība jāapsver arī pirms Zessly 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 Zessly terapijas laikā vai pēc tās, parādoties par tuberkulozi liecinošām pazīmēm/simptomiem (piemēram, nepārejošs klepus, ķermeņa masas samazināšanās, nedaudz paaugstināta ķermeņa temperatūra), jāmeklē medicīniska palīdzība.

Invazīvas sēnīšu infekcijas

Ja Zessly lietotājiem rodas nopietna sistēmiska saslimšana, jāapsver invazīvas sēnīšinfekcijas, piemēram, aspergilozes, kandidozes, pneimocistozes, histoplazmozes, kokcidioidomikozes 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 izkliedētu, nevis lokalizētu slimību, un dažiem pacientiem ar aktīvu infekciju antigēna un antivielu izmeklējumā var būt negatīvs rezultāts. 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, kokcidioidomikoze vai blastomikoze, ir endēmiskas, pirms Zessly lietošanas sākšanas rūpīgi jāapsver terapijas sniegtie ieguvumi un radītie riski.

Krona slimība ar fistulu veidošanos

Pacientiem, kam ir Krona slimība ar fistulu veidošanos ar akūtām strutojošām fistulām, nedrīkst sākt Zessly 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, arī infliksimabu, novērota B hepatīta reaktivācija. Daži gadījumi beidzās letāli.

Pirms ārstēšanas ar Zessly pacienti jāpārbauda attiecībā uz B hepatīta infekciju. Pacientiem, kam bijuši pozitīvi B hepatīta infekcijas testa rezultāti, ieteicams konsultēties ar B hepatīta ārstēšanā pieredzējušu ārstu. Rūpīgi jānovēro, vai HBV nēsātājiem, kam nepieciešama ārstēšana ar Zessly, 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, ārstēšanu HBV reaktivācijas novēršanai nav pieejami. Pacientiem, kam attīstās HBV infekcijas reaktivācija, Zessly lietošana jāpārtrauc un jāsāk efektīva pretvīrusu terapija ar atbilstošu balstterapiju.

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi

Infliksimaba pēcreģistrācijas periodā tika novērota dzelte un neinfekciozs hepatīts, dažos gadījumos ar autoimūna hepatīta pazīmēm. Atsevišķos gadījumos tika novērota aknu mazspēja, kā rezultātā ir nepieciešama aknu transplantācija vai varbūt arī nāves gadījumi. Pacientiem ar aknu mazspējas simptomiem vai pazīmēm vajadzētu izvērtēt aknu bojājumu pakāpi. Ja parādās dzelte un/vai ALAT paaugstinājums ≥ 5 reizes par augstāko normāli pieļaujamo robežu, Zessly lietošana ir jāpārtrauc un jāuzsāk pilna šīs novirzes izmeklēšana.

TNF-alfa inhibitora un anakinras vienlaicīga ievadīšana

Klīniskajos pētījumos lietojot vienlaicīgi darbojošos anakinru un citu TNF $_{\alpha}$ blokējošo līdzekli etanerceptu, novēroja nopietnas infekcijas un neitropēniju un nebija papildus klīniska ieguvuma salīdzinājumā ar to, ja etanerceptu lietoja vienu pašu. Tāpēc etanercepta un anakinras kombinētajā terapijā novēroto nevēlamo reakciju raksturs un līdzīgas toksicitātes var būt arī anakinras un citu TNF $_{\alpha}$ blokējošo līdzekļu kombinētās lietošanas rezultāts. Tāpēc Zessly un anakinra kombinēta lietošana netiek rekomendēta.

Vienlaicīga TNF-alfa inhibitora un abatacepta lietošana

Klīniskajos pētījumos vienlaicīga TNF antagonistu un abatacepta lietošana bijusi saistīta ar palielinātu infekciju, to vidū smagu infekciju, risku salīdzinājumā ar TNF antagonistu monoterapiju, nepalielinoties klīniskajam guvumam. Zessly un abatacepta kombinācija nav ieteicama.

Lietošana kopā ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem

Nav pietiekami daudz datu par infliksimaba lietošanu kopā ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem, kurus lieto tādu pašu stāvokļu kā infliksimaba gadījumā, ārstēšanā. Infliksimaba lietošana kopā ar šādiem bioloģiskiem līdzekļiem nav ieteicama, jo pastāv paaugstināts infekcijas risks un iespējamās citas farmakoloģiskas mijiedarbības.

Bioloģisko DMARDs maiņa

Nomainot terapiju no viena bioloģiskā līdzekļa uz citu, jāievēro piesardzība un jāturpina novērot, vai pacientam nerodas infekcijas pazīmes, jo bioloģiskās aktivitātes pārklāšanās dēļ var vēl vairāk paaugstināties nevēlamo reakciju, tostarp infekcijas, risks.

Vakcinēšana

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

2. pētījumā 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] infliksimaba) 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 Zessly lietot dzīvas 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, ieskaitot diseminēto infekciju. Ieteicams nelietot terapeitiskos infekcijas ierosinātājus vienlaikus ar Zessly.

Autoimūni procesi

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

Neirāli traucējumi

TNF-bloķējošu līdzekļu, tostarp infliksimaba lietošana ir saistīta ar centrālās nervu sistēmas demielinizējošu traucējumu, tostarp multiplās sklerozes un perifēru demielinizējošu traucējumu, tostarp Gijēna – Barē sindroma, klīnisko simptomu un/vai rentgenoloģisko pierādījumu pirmreizēju rašanos vai to pastiprināšanos.

Pacientiem ar agrāk esošiem vai svaigiem centrālās nervu sistēmas demielinizējošiem traucējumiem būtu rūpīgi jāizvērtē Zessly terapijas ieguvumus un riskus pirms Zessly anti-TNF terapijas uzsākšanas. Jāapsver Zessly lietošanas pārtraukšana, ja rodas šie traucējumi.

Ļaundabīgas slimības un limfoproliferatīvi traucējumi

Visu TNF bloķējošu līdzekļu klīnisko pētījumu kontrolētajās daļās pacientiem, kas saņēma TNF bloķējošos līdzekļus, biežāk novēroja ļaundabīgu veidojumu rašanos, ieskaitot limfomas, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem. Infliksimaba klīnisko pētījumu laikā, ietverot visas apstiprinātās indikācijas ar infliksimabu ārstētajiem pacientiem, limfomas biežums bija augstāks nekā starp iedzīvotājiem kopumā, bet limfomas recidīvs bija rets. Pēcreģistrācijas apstākļos ar TNF antagonistu ārstētajiem pacientiem ir aprakstīti leukēmijas gadījumi. Ir palielināts limfomas un leukēmijas pamata risks reimatoīdā artrīta pacientiem ar ilgstošu, ļoti aktīvu iekaisuma slimību, kas apgrūtina 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. Jāievēro papildus piesardzība attiecībā uz infliksimaba nozīmēšanu pacientiem ar palielinātu ļaundabīga audzēju risku intensīvas smēķēšanas dēļ.

Ar pašreizējām zināšanām nav izslēgts risks limfomas vai citu ļaundabīgu veidojumu attīstībai pacientiem, kas ārstēti ar TNF bloķējošiem līdzekļiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vajadzētu ievērot piesardzību TNF-bloķējošās terapijas nozīmēšanai pacientiem ar ļaundabīgu audzēju anamnēzē vai turpmākās terapijas nozīmēšanai pacientiem, kam ir atklāts ļaundabīgs audzējs.

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

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

Pēcreģistrācijas perioda laikā ar TNF blokatoriem (tostarp 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 pusaugu zēniem un gados jauniem pieaugušiem vīriešiem. Rūpīgi jāapsver iespējamais ar AZA vai 6-MP un Zessly 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, ieskaitot infliksimabu, novēroti melanomas un Merkela šūnu karcinomas gadījumi (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 Zessly, arī tām, kas vecākas par 60 gadiem, jāturpina periodiski veikt skrīningu.

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

Tā kā nav apstiprināts iespējamais palielinātais vēža rašanās risks pacientiem ar nesen diagnosticētu displāziju, kas tiek ārstēti ar infliksimabu, klīnicistam būtu rūpīgi jāizvērtē risks un ieguvumi terapijas turpināšanai katram pacientam.

Sirds mazspēja

Zessly uzmanīgi jālieto pacientiem ar vieglu sirds mazspēju (1./2. klase pēc *NYHA*). Pacienti uzmanīgi jānovēro un Zessly 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, arī infliksimabu. Visiem pacientiem jānorāda nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību, ja viņiem rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par asins sastāva pārmaiņām (piemēram, pastāvīgs drudzis, zilumu veidošanās, asiņošana, bālums). Zessly terapijas pārtraukšana jāapsver pacientiem, kam ir apstiprinātas nozīmīgas hematoloģiskas patoloģijas.

Citi

Ir maz pieredzes par infliksimaba lietošanas drošumu pacientiem, kuriem veiktas ķirurģiskas procedūras, to vidū artroplastika. Plānojot ķirurģisku manipulāciju, jāņem vērā liels infliksimaba eliminācijas pusperiods. Pacients, kuram Zessly lietošanas laikā nepieciešama ķirurģiska iejaukšanās, rūpīgi jānovēro, vai nerodas infekcijas, un atbilstoši jārīkojas.

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 slimniekiem pirms Zessly lietošanas sākšanas, ja iespējams, ieteicams veikt visas vakcinācijas atbilstoši pašlaik spēkā esošajam vakcinācijas kalendāram. Pediatrikie pacienti, kuri tiek ārstēti ar infliksimabu, vienlaikus 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 vecuma), tajā skaitā infliksimabs, pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņots par ļaundabīgām slimībām, kas dažos gadījumos bijušas letālas. Aptuveni puse gadījumu bija limfomas. Pārējos gadījumos tika novērotas dažādas ļaundabīgas slimības, tajā skaitā retos gadījumos ļaundabīgas slimības, kas parasti ir saistītas ar nomāktu imūnsistēmas darbību. Bērniem un pusaudžiem, kuri saņēmuši terapiju ar TNF blokatoriem, nevar izslēgt ļaundabīgas slimības attīstības risku.

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā 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 pusaudžiem vai jauniem pieaugušiem vīriešiem. Rūpīgi jāapsver iespējamais risks, ko rada AZA vai 6-MP un Zessly kombinācijas lietošana. Pacientiem, kuriem ievadīts infliksimabs, nevar izslēgt hepatosplēniskas T šūnu limfomas attīstības risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nātrija saturs

Zessly satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”. Tomēr Zessly tiek atšķaidīts ar 9 mg/ml nātrija hlorīda (0,9%) šķīdumā infūziju pagatavošanai. Tas jāņem vērā pacientiem, kuriem jāievēro diēta ar kontrolētu nātrija daudzumu (skatīt 6.6. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Nav veikti pētījumi par mijiedarbību ar citām zālēm.

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

Kortikosteroīdiem nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz infliksimaba farmakokinētiku.

Nav ieteicama Zessly lietošana kopā ar citiem bioloģiskiem līdzekļiem, kurus lieto tādu pašu stāvokļu, kā Zessly gadījumā, ārstēšanā, ieskaitot anakinru un abataceptu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Neiesaka vienlaikus ar Zessly nozīmēt dzīvās vakcīnas. Ieteicams arī 12 mēnešus pēc dzimšanas dzīvās vakcīnas neievadīt zīdaiņiem, kas *in utero* bijuši pakļauti infliksimaba ietekmei. Ja zīdaiņim infliksimaba līmenis serumā nav nosakāms vai infliksimabs lietots tikai grūtniecības pirmajā trimestrī, dzīvās 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 Zessly (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 Zessly 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 1 100 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 laikā 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 (6 460 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 pētījumos, kas veikti 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 krūti 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

Zessly var būt neliela ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekli 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, SSM (sastrēguma sirds mazspēja), nopietnas 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, zarnas 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. Pie katras orgānu sistēmu klases 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 zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula

Nevēlamās blakusparādības klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas lietošanas pieredzē

<i>Infekcijas un infestācijas</i> Ļoti bieži: Bieži: Retāk: Reti: Nav zināmi:	vīrusu infekcija (piemēram, gripa, herpes vīrusa infekcija). bakteriālas infekcijas (piemēram, sepse, celulīts, abscess). tuberkuloze, sēnīšu infekcijas (piemēram, kandidoze, onihomikoze). meningīts, oportūnistiskas infekcijas (piemēram, invazīva sēnīšu infekcija [pneimocistoze, histoplazmoze, aspergiloze, kokcidioidomikoze, kriptokokoze, blastomikoze], bakteriālas infekcijas [atipiska mikobaktēriju infekcija, listerioze, salmoneloze] un vīrusinfekcijas [ar citomegalovīrusu]), parazītu infekcijas, B hepatīta reaktivizācija. vakcinēšanas izraisīta infekcija (pēc infliksimaba ietekmes <i>in utero</i>).*
<i>Ļaundabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</i> Reti: Nav zināmi:	limfoma, ne-Hodžkina limfoma, Hodžkina slimība, leikoze, melanoma, dzemdes kakla vēzis. 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: Retāk: Reti:	neitropēnija, leukopēnija, anēmija, limfadenopātija. trombocitopēnija, limfopēnija, limfocitoze. 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: Retāk: Reti:	alerģisks elpošanas simptoms. anafilaktiska reakcija, vilkēdei līdzīgs sindroms, seruma slimība vai seruma slimībai līdzīga reakcija. anafilaktiskais šoks, vaskulīts, sarkoidozei līdzīga reakcija.
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i> Retāk:	. dislipidēmija.
<i>Psihiskie traucējumi</i> Bieži: Retāk: Reti:	depresija, bezmiegs. amnēzija, uzbudinājums, apjukums, miegainība, nervozitāte. 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 saslimšana un redzes nerva iekaisums), perifēras demielinizējošas slimības (piemēram, Gijēna-Barē sindroms, hroniska iekaisīga demielinizējoša polineuropātija un multifokāla motorā neiropātija).. Nav zināmi: cerebrālos traucējumi, kas cieši laika ziņā saistīti ar infūziju.
<i>Acu bojājumi</i>	Bieži: konjunktivīts. Retāk: keratīts, periorbitāla tūska, miežagrauds. Reti: endoftalmīts. Nav zināmi: pārejošs aklums infūzijas laikā vai 2 stundu laikā pēc tās.
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>	Bieži: tahikardija, sirdsklauves. Retāk: sirds mazspēja (rašanās vai esošas pastiprināšanās), aritmija, sinkope, bradikardija. Reti: cianoze, izsvīdums perikardā. Nav zināmi: miokarda išēmija/miokarda infarkts.
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>	Bieži: hipotensija, hipertensija, ekhimoze, karstuma viļņi, pietvīkums. Retāk: perifēra išēmija, tromboflebīts, hematoma. Reti: asinsrites mazspēja, petehijas, asinsvadu spazmas.
<i>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</i>	Ļoti bieži: augšējo elpceļu infekcija, sinusīts. Bieži: dziļo elpceļu infekcija (piemēram, bronhīts, pneimonijs), 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-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/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	Bieži: aknu darbības traucējumi, paaugstināts transamināžu līmenis. Retāk: hepatīts, hepatocelulārs bojājums, holecistīts. Reti: autoimūns hepatīts, dzelte. Nav zināmi: 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 bulozā dermatoze (LABD), akūta ģeneralizēta eksantematosa pustuloze (AGEP), lihenoidās reakcijas. Nav zināmi: dermatomiozīta simptomu pasliktināšanās.

<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	Bieži:	artralģija, mialģija, muguras sāpes.
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	Bieži: Retāk:	urīnceļu infekcija. pielonefrīts.
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>	Retāk:	vaginīts.
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	Ļoti bieži: Bieži: Retāk: Reti:	ar infūziju saistīta reakcija, sāpes. sāpes krūtīs, nespēks, drudzis, reakcija injekcijas vietā, drebuļi, tūska. dzišanas traucējumi. granulomatozi bojājumi.
<i>Izmeklējumi</i>	Retāk: Reti:	pozitīvs rezultāts autoantivielu testā, palielināta ķermeņa masa ¹ . patoloģisks komplementa faktors.

* ietverot govju tuberkulozi (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.

Izvēlēto zāļu 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 proporcionāli radās lielākam daudzumam 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 medicīnisku 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 balstterapijas periodā — laikā no 7. līdz 54. nedēļai. No pacientiem, kuriem indukcijas fāzē ar infūziju saistītas reakcijas netika novērotas, 9% radās ar infūziju saistīta reakcija balstterapijas laikā.

Klīniskajā pētījumā ar pacientiem, kuriem bija reimatoīdais artrīts, 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. Starp 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.

Klīniskā pētījumā pacientiem ar Krona slimību, 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 izraisīta reakcija (< 1%) pacientam, kurš saņēma infliksimaba monoterapiju.

Pēcreģistrācijas pieredzē anafilaksei līdzīgu reakciju, ieskaitot balsenes/rīkles tūsku 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 balstterapijas 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) balstterapijas 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 infliksimaba tika pārtraukta un/vai tika sākta cita terapija, un pazīmes un simptomi pilnībā izzuda.

Aizkavēta paaugstināta jutība

Klīniskajos pētījumos aizkavētas 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, rīšanas grūtības, nātrene, sūrstošs kakls un galvassāpes.

Nav pietiekamu datu par aizkavētas paaugstinātas jutības reakciju sastopamību pēc infliksimaba lietošanas pārtraukšanas ilgāk par 1 gadu, bet klīniskajos pētījumos iegūtie ierobežotie rezultāti liecina, ka risks aizkavētas jutības pieaugumam ir saistīts ar infliksimaba lietošanas pārtraukuma ilguma palielināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vienu gadu ilgā klīniskā pētījumā ar atkārtotām infūzijām pacientiem ar Krona slimību, seruma slimībai līdzīgu reakciju biežums bija 2,4% gadījumos.

Imunogenitāte

Pacientiem, kuriem radās antivielas pret infliksimabu, daudz biežāk attīstījās (apmēram 2–3 reizes) ar infūziju saistītas reakcijas. Lietojot papildus imūnsupresantus, novēroja, ka ar infūziju saistīto reakciju biežums samazinās.

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 slimniekiem, kas saņēma terapiju pēc ieteiktās atkārtotu devu shēmas kopā ar metotreksātu, 8% no pacientiem attīstījās 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 sākumstāvoklī saņēma metotreksātu, un 26% pacientu, kas sākumstāvoklī nesaņēma metotreksātu). Krona slimības pacientiem, kuri saņēma balstterapiju, antivielas pret infliksimabu radās vidēji 3,3% pacientu, kuri saņēma imūnsupresantus, un 13,3% pacientu, kuri nesaņēma imūnsupresantus. Antivielu rašanās biežums bija 2–3 reizes augstāks, nekā tiem pacientiem, kas tika ārstēti epizodiski. Metodoloģisko nepilnību dēļ negatīvie rezultāti neizslēdza antivielu esamību pret infliksimabu. Dažiem pacientiem, kuriem attīstījās augsti antivielu titri pret infliksimabu, tika novērota samazināta efektivitāte. Psoriāzes slimniekiem, kas ārstēti ar infliksimaba balstdevu, vienlaikus nelietojot imūnmodulatorus, aptuveni 28% gadījumu veidojās antivielas pret infliksimabu (skatīt 4.4. apakšpunktu “Infūzijas reakcijas un paaugstināta jutība”).

Infekcijas

Pacientiem, kas saņem infliksimabu, tika novērota tuberkuloze, bakteriālas infekcijas, tostarp sepse un pneimonija, invazīvas sēnīšu, vīrusu un citas oportūnistiskas infekcijas. Dažas no šīm infekcijām bija letālas. Visbiežāk aprakstītās oportūnistiskās infekcijas, kuru gadījumos mirstība pārsniedz 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 pētījumos nopietnu infekciju rašanās, tai skaitā pneimonijas, bija salīdzinoši biežāk ārstējot pacientus vienlaicīgi ar infliksimabu + metotreksātu, nekā lietojot tikai vienu pašu metotreksātu, it sevišķi pie devām 6 mg/kg vai lielākām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Atsevišķos ziņojumos, kas saņemti zāļu pēcreģistrācijas periodā, infekcijas bija biežāk novērotā smagā 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 jaunveidojumi un limfoproliferatīvi traucējumi

Klīniskos pētījumos ar infliksimabu, kur tika ārstēti 5 780 pacienti, kas sastāda 5 494 pacientu gadus, novēroti 5 limfomas gadījumi un 26 ne-limfomas ļaundabīgo audzēju slimības, bet ar placebo ārstēto pacientu grupā limfomas gadījumi netika novēroti un novēroja 1 ne-limfomas ļaundabīgas slimības gadījumu starp 1 600 placebo pacientiem, 941 pacientu gadus.

Ilgstošā klīnisko pētījumu drošuma novērošanā, lietojot infliksimabu līdz 5 gadiem ilgi, apkopojot informāciju par 6 234 pacientgadiem (3 210 pacientiem), ziņots par 5 limfomas un 38 cita ļaundabīga audzēja (ne limfomas) gadījumiem.

Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā ziņots arī par ļaundabīgu slimību, 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. Deviņiem no šiem pacientiem attīstījās ļaundabīgi audzēji, tostarp 1 limfoma. Vidējais novērošanas ilgums bija 0,8 gadi (biežums 5,7% [95% TI 2,65%–10,6%]). Ziņots par vienu ļaundabīga audzēja gadījumu 77 kontroles pacientu grupā (vidējais novērošanas ilgums 0,8 gadi; biežums 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 uzraudzības laikā 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 pētījumos, kuros 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 izviedes frakcija $\leq 35\%$) ievadīja trīs infliksimaba infūzijas pa 5 mg/kg, 10 mg/kg vai placebo 6 nedēļas. Pēc 38 nedēļām 9 no 101 ar

infliksimabu ārstētā pacienta (2 saņēma pa 5 mg/kg un 7 - pa 10 mg/kg) nomira salīdzinājumā ar vienu nāves gadījumu 49 ar placebo ārstēto pacientu grupā.

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

Aknu un/vai žultsceļu traucējumi

Klīniskajos pētījumos pacientiem, kas saņēma infliksimabu, tika novērota viegla vai vidēja ALAT un ASAT līmeņa palielināšanās bez nopietnām aknu bojājuma progresu pazīmēm. Tika novērots ALAT paaugstinājums ≥ 5 reizes par normālo augstāko pieļaujamo robežu (APR) (skatīt 2. tabulu). Tika novērots aminotransferāžu līmeņa pieaugums (ALAT daudz biežāk nekā ASAT) lielākajai daļai no pacientu grupas, salīdzinot ar kontroli, gan, ja infliksimabu lietoja monoterapijas veidā un tad, kad to lietoja kombinācijā ar citiem imūnsupresantiem. Liela daļa aminotransferāžu novirzes bija pārejošas, tomēr nelielai pacientu daļai novēroja ilgstošāku to paaugstinājumu.

Parasti pacientiem, kam paaugstinājās ASAT un ALAT līmenis, nebija īpašu simptomu, un novirzes samazinājās vai izzuda kā turpinot, tā pārtraucot lietot infliksimabu, vai arī nomainot citu vienlaicīgi lietoto terapiju. Pēcreģistrācijas 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		Vidējie novērošanas dati (nedēļās) ⁴		$\geq 3 \times \text{APR}$		$\geq 5 \times \text{APR}$	
	placebo	Infliksimabs	placebo	Infliksimabs	placebo	Infliksimabs	placebo	Infliksimabs
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/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4%	N/A	1,5%
Čūlainais kolīts	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%
Čūlainais kolīts bērniem	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7%	N/A	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 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. IIb fāzes Krona slimības pētījumā placebo pacienti saņēma AZA 2,5 mg/kg/dienā, kā aktīvo kontroli papildu placebo infliksimaba infūzijām.

3 Pacientu skaits, kam palielinājās ALAT līmenis

4 Vidējie novērošanas dati, kas iegūti no ārstētajiem pacientiem.

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% placebo ārstētiem pacientiem. Pēdējos novērojumos par anti-dsDNS pozitīviem kļuva 57% ar infliksimabu ārstētu pacientu. Retāk tomēr tika novērota vilkēde vai vilkēdei līdzīga sindroma klīniskas pazīmes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Juvenila reimatoīdā artrīta slimnieki

Veikts infliksimaba klīniskais pētījums ar simt divdesmit 4–17 gadus veciem pacientiem, kuriem juvenilais reimatoīdais artrīts ir aktīvs, neraugoties uz metotreksāta lietošanu. Pacienti saņēma 3 vai 6 mg/kg infliksimaba 3 devu indukcijas shēmas veidā (0., 2. un 6. nedēļā vai attiecīgi 14., 16. un 20. nedēļā), kam katras 8 nedēļas sekoja balstterapija kombinācijā ar metotreksātu.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Juvenilā reimatoīdā artrīta slimniekiem, kuri saņēma 3 mg/kg, ar infūziju saistītas 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 ar infūziju saistītas 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 ar infūziju saistītas reakcijas un, iespējams, ka vienam no šiem pacientiem novērotā reakcija bija anafilaktiska (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imunogenitāte

Antivielas pret infliksimabu attīstījās 38% pacientu, kuri saņēma 3 mg/kg, kamēr pacientiem, kuri saņēma 6 mg/kg, tās attīstījās 12% gadījumu. 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

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%), pietvīkums (8,7%), vīrusinfekcija (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

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

Imunogenitāte

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

Infekcijas

Krona slimības pētījumā bērniem tika ziņots par infekciju 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 balstterapijas 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).

Čūlainis kolīts bērniem

Blakusparādības, par kurām tika ziņots čūlainā kolīta pētījumā bērniem un čūlainā kolīta pētījumos pieaugušajiem, kopumā bija līdzīgas. Čūlainā kolīta pētījumā bērniem 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, ar 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 balstterapijas grupā. Netika ziņots par nopietnām infūzijas izraisītām reakcijām. Visas infūzijas izraisītās reakcijas bija vieglas vai vidēji smagas.

Imunogenitāte

Antivielas pret infliksimabu tika atklātas 4 (7,7%) pacientiem līdz 54. nedēļai.

Infekcijas

Čūlainā kolīta pētījumā bērniem tika ziņots par infekcijām 31 (51,7%) no 60 ārstētiem pacientiem, un 22 (36,7%) pacientiem bija nepieciešama iekšķīgi vai parenterāli lietojama antibakteriālā terapija. Čūlainā kolīta pētījumā bērniem infekciju proporcija bija līdzīga kā Krona slimības pētījumā bērniem, taču lielāka nekā proporcija čūlainā kolīta pētījumos pieaugušajiem. Kopējā saslimstība ar infekcijām čūlainā kolīta pētījumā bērniem bija 13/22 (59%) pacientiem, kuri saņēma infūziju reizi 8 nedēļās balstterapijas grupā un 14/23 (60,9%) pacientiem, kuri saņēma infūziju reizi 12 nedēļās balstterapijas grupā. Augšējo elpceļu infekcija (7/60 [12%]) un faringīts (5/60 [8%]) bija visbiežāk ziņotās elpošanas sistēmas infekcijas. Nopietnas infekcijas novēroja 12% (7/60) no visiem ārstētajiem pacientiem.

Šajā pētījumā bija vairāk pacientu 12 līdz 17 gadu vecuma grupā nekā 6 līdz 11 gadu vecuma grupā (45/60 [75,0%]) vs. 15/60 [25,0%]). Lai gan pacientu skaits katrā apakšgrupā ir pārāk mazs, lai pieņemtu jebkādas galīgos secinājumus par vecuma ietekmi uz zāļu lietošanas drošumu, jaunāko pacientu grupā bija lielāks pacientu ar nopietniem nevēlamiem notikumiem un ar zāļu lietošanas pārtraukšanu nevēlamo blakusparādību dēļ īpatsvars nekā vecāko pacientu grupā. Kaut arī pacientu ar infekcijām īpatsvars bija lielāks jaunāko pacientu grupā, nopietnu infekcijas proporcijas bija līdzīgas abās vecuma grupās. Kopumā nevēlamo notikumu un infūzijas izraisītu reakciju proporcijas bija līdzīgas 6–11 un 12–17 gadu vecuma grupās.

Pieredze pēcreģistrācijas periodā

Pēcreģistrācijas pieredzē spontānas nopietnas reakcijas, lietojot infliksimabu bērniem, bija ļaundabīgi jaunveidojumi, ieskaitot hepatosplēnisku T šūnu limfomu, pārejošas aknu enzīmu līmeņa novirzes, sistēmiskai sarkanai vilkēdei līdzīgus sindromus un pozitīvas auto-antivielas (skatīt 4.4 un 4.8. apakšpunktu).

Papildu informācija par īpašām pacientu grupām

Gados vecāki cilvēki

Reimatoīdā artrīta klīniskajos pētījumos pacientiem, kas ārstēti ar infliksimaba un metotreksāta kombināciju, nopietnu infekciju rašanās biežums lielāks bija vecuma grupā no 65 gadiem (11,3%) nekā pacientiem līdz 65 gadu vecumam (4,6%). Pacientiem, kas lietoja tikai metotreksātu, nopietnu infekciju rašanās biežums pacientiem no 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 ieguvuma/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

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem. Līdz 20 mg/kg reizes devas ievadītas bez toksiskas ietekmes.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, audzēja nekrozes alfa faktora (TNF $_{\alpha}$) inhibitori, ATĶ kods: L04AB02.

Zessly ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://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 $_{\alpha}$ formām, bet ne pie limfotoksīna α (TNF $_{\beta}$).

Farmakodinamiskā iedarbība

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

Reimatoīdā artrīta slimnieku locītavās konstatēts paaugstināts TNF $_{\alpha}$ 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 bija samazināts interleikīna-6 (IL-6) un C reaktīvā proteīna (CRP) daudzums, un reimatoīdā artrīta slimniekiem ar samazinātu hemoglobīna līmeni attiecīgi palielinājās hemoglobīna līmenis, salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni. Vēlāk nenovēroja ievērojamu perifēriskās asinīs esošo limfocītu skaita samazinājumu vai to proliferatīvās atbildes uz *in vitro* mitogēno stimulāciju samazinājumu salīdzinājumā ar neārstēto pacientu šūnām. Psoriāzes slimniekiem 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.

Zarnu biopsijas, kas ņemtas pirms un 4 nedēļas pēc infliksimaba lietošanas, histoloģiskā analīzē konstatēta izteikta nosakāmā TNF_{α} samazināšanās. Infliksimaba terapija Krona slimības pacientiem bija saistīta arī ar stipri samazinātu parasti paaugstinātā iekaisuma marķiera – C reaktīvā proteīna (CRP) – līmeni. Ar infliksimabu ārstētiem pacientiem minimāli tika ietekmēti kopējais leikocītu skaits perifēriskās asinīs, lai gan limfocītu, monocītu un neitrofilu pārmaiņas atspoguļo tieksmi uz normas robežām. Mononukleārās šūnas perifēriskās asinīs (PBMK – peripheral blood mononuclear cells) ar infliksimabu ārstētiem pacientiem uzrādīja nepavājinātu proliferatīvu atbildreakciju pret kairinātāju, salīdzinot ar neārstētiem pacientiem. Pēc infliksimaba terapijas nenovēroja nozīmīgas PBMK izraisītās citokīnu veidošanās pārmaiņas. Biopsijā iegūtas zarnu gļotādas pamatkārtas mononukleāro šūnu analīze parādīja, ka infliksimaba terapijas rezultātā mazinājās TNF_{α} un interferonu γ veidot spējīgo šūnu skaits. Papildu histoloģiskie pētījumi sniedza pierādījumus, ka ārstēšana ar infliksimabu mazina iekaisuma šūnu infiltrāciju bojātā zarnu apvidū un iekaisuma marķieru klātbūtni šais apvidos. Ar infliksimabu ārstēto pacientu endoskopiskie pētījuma rezultāti zarnu gļotādai uzrādīja gļotādas dzīšanas pazīmes.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Reimatoīdais artrīts pieaugušajiem

Infliksimaba efektivitāte tika izvērtēta divos daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos, pivotālos klīniskajos pētījumos. Abos pētījumos vienlaikus tika atļauts lietot folijskābi, perorālos kortikosteroīdus noteiktās devās (≤ 10 mg dienā) un/vai nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus (NPL).

Primārie vērtējuma kritēriji bija pazīmju un simptomu samazināšanās, vērtējot pēc Amerikas Reimatoloģijas koledžas kritērijiem (ACR20 1. pētījumā (aprakstīts tālāk), laika perioda ACR-N 2. pētījumā (aprakstīts tālāk)), un strukturālo locītavu bojājumu novēršana, kā arī fizisko funkciju uzlabošanās. Pazīmju un simptomu samazināšanās tika noteikta kā uzlabošanās vismaz par 20% (ACR 20) gan jutīgās, gan pietūkušās locītavās un 3 no 5 tālāk minētiem kritērijiem: eksperta kopējais novērtējums (1), pacienta kopējais novērtējums (2), funkciju/darbnespēju apmērs (3), vizuāli analogā sāpju 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 atbildreakcijas sastāvdaļām. Strukturālos locītavu bojājumus (erozijas un locītavu telpas sašaurināšanās) gan rokās, gan kājās noteica, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli kopējā *van der Heijde* modificētā Šarpa skalā (0–440). Pacienta fizisko funkciju vidējās pārmaiņas laika gaitā, salīdzinot ar sākotnējiem raksturlielumiem, noteica, izmantojot veselības stāvokļa novērtējuma aptauju (*HAQ- Health Assessment Questionnaire*; skala 0–3).

1. pētījumā vērtēja atbildreakcijas 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 smaguma 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 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 locītavu telpas sašaurināšanās) progresēšanas palēnināšanos (3. tabula).

54. nedēļā novērotā ietekme saglabājās 102 nedēļas. Tā kā vairāki pacienti pārtrauca terapiju, atšķirību apjomu starp infliksimaba un metotreksāta monoterapijas grupām nav iespējams noteikt.

3. tabula
Ietekme uz ACR20, strukturāliem locītavu bojājumiem un fiziskām
funkcijām 54. nedēļā, 1. pētījums

	Kontrol- grupa ^a	infliksimabs ^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.	Visas infliksimaba grupas ^b
Pacienti ar ACR20 atbildreakciju/pārb audītie 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
Vidējais (robežas kvartālā)	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 sākmstāvokli ^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 raksturlielumi liecina par lielāku locītavu bojājumu
- ^e HAQ = *Health Assessment Questionnaire*; lielāki raksturlielumi liecina par mazākiem traucējumiem.

2. pētījumā vērtēja atbildreakcijas pēc 54 nedēļām 1 004 ar metotreksātu neārstētiem pacientiem ar agrīnu (slimības ilgums ≤ 3 gadi, vidēji 0,6 gadi) aktīvu reimatoīdu 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 placebo, 3 mg/kg vai 6 mg/kg infliksimaba 0., 2. un 6. nedēļā un ik pēc 8 nedēļām pēc tam. 54. nedēļas rezultāti atainoti 4. tabulā.

Pēc 54 ārstēšanas nedēļām abas infliksimaba + metotreksāta devas sniedza statistiski nozīmīgi labāku pazīmju un simptomu uzlabošanos nekā tikai metotreksāts, ko vērtē pēc pacientu daļas, kas sasniedz ACR20, 50 un 70 atbildreakcijas pakāpi.

2. pētījumā vairāk nekā 90% pacientu tika veikti vismaz divi novērtējami rentgenizmeklējumi. Strukturālo bojājumu progresēšanas ātruma mazināšanos novēroja 30. un 54. nedēļā infliksimaba un metotreksāta kombinētas terapijas grupā, salīdzinot ar tikai metotreksāta lietošanu.

4. tabula
Ietekme uz ACR_n, strukturāliem locītavu bojājumiem un fiziskām funkcijām 54. nedēļā,
2. pētījums

	Placebo + MTX	Infliksimabs + MTX (metotreksāts)		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Kombinācijā
Randomizētie subjekti	282	359	363	722
ACR uzlabojumi procentuāli				
Vidējais ± SN ^a	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Pārmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo līmeni 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
Vidējais	0,43	0,00	0,00	0,00
Vidējais uzlabojums no HAQ sākumstāvokļa laikā 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 raksturlielumi liecina par lielāku locītavu bojājumu.

^c HAQ = *Health Assessment Questionnaire*; lielāki raksturlielumi liecina par mazākiem traucējumiem.

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

Dati, kas atbalsta devas titrēšanu reimatoīdā artrīta gadījumā, iegūti 1. pētījumā, 2. pētījumā un 3. pētījumā. 3. pētījums bija randomizēts, daudzcentru, dubultmaskēts, 3 grupu, paralēlu grupu drošuma pētījums. Vienā no pētījuma grupām (2. grupā, n = 329) pacientiem ar nepietiekamu atbildreakciju 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 atbildreakciju sasniedza 80% pacientu, kam bija nepieciešama devas titrēšana, un lielākai daļai no viņiem (64%) bija nepieciešama tikai vienreizēja devas palielināšana par 1,5 mg/kg.

Krona slimība pieaugušajiem

Terapijas sākšana mērenas līdz smagas aktīvas Krona slimības gadījumā

Infliksimaba vienas ārstējošās devas lietošanas efektivitāti vērtēja 108 pacientiem ar aktīvu Krona slimību (Krona slimības aktivitātes indekss (CDAI — *Crohn's Disease Activity Index*) $\geq 220 \leq 400$) randomizētā, dubultmaskētā, ar placebo kontrolētā, devas iedarbību 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 vērtējuma kritērijs bija pacientu daļa, kam bija klīniska atbildreakcija, kas izteikta kā CDAI mazināšanās par ≥ 70 punktiem no sākuma vērtības pēc 4 nedēļām un bez Krona slimības zāļu devu palielināšanas vai ķirurģiskas iejaukšanās. Pacientus, kam 4. nedēļā novēroja iedarbību, uzraudzīja līdz 12. nedēļai. Sekundārie vērtējuma kritēriji bija pacientu daļa klīniskā remisijas fāzē 4. nedēļā (CDAI < 150) un klīniskā efektivitāte laikā.

4. nedēļā pēc vienreizējas devas ievadīšanas 22/27 (81%) ar infliksimabu ārstētiem pacientiem, kas saņēma 5 mg/kg devu, novēroja klīnisku atbildreakciju, 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. Atbildreakciju novēroja 2 nedēļu laikā, maksimumu – 4. nedēļā. Pēdējā pārbaudē 12. nedēļā 13/27 (48%) ar infliksimabu ārstētu pacientu vēl arvien varēja konstatēt iedarbību.

Balstterapija mērenas līdz smagas aktīvas Krona slimības gadījumā pieaugušajiem

Atkārtotas infliksimaba infūzijas lietošanas efektivitāte tika pētīta 1 gada klīniskajā pētījumā (4. pētījums). Kopumā 573 pacienti ar aktīvu vidēju 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 populācijai, kas definēta pie attiecīgās indikācijas (skatīt 4.1. apakšpunktu). 2. nedēļā visi pacienti tika izvērtēti attiecībā uz klīnisko atbildes reakciju un randomizēti vienā no trijām terapijas grupām: placebo balstterapijas grupā, 5 mg/kg balstterapijas grupā un 10 mg/kg balstterapijas grupā. Visas 3 grupas saņēma atkārtotas infūzijas 2., 6. nedēļā un ik pēc 8 nedēļām turpmāk.

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

Viens no primārajiem mērķiem bija pacientu ar klīnisku remisiju ($\text{CDAI} < 150$) proporcija 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 atbildes reakcijas un remisijas rādītāju pacientiem ar vidēji smagu un smagu aktīvu Krona slimību, dati no 4. pētījuma (pacienti, kuriem bija atbildes reakcija 2. nedēļā)

	4. pētījums (pacienti, kuriem bija atbildes reakcija 2. nedēļā)		
	Pacientu skaits, %		
	Placebo Balstterapija (n = 110)	Infliksimabs Balstterapija 5 mg/kg (n = 113) (p vērtība)	Infliksimabs Balstterapija 10 mg/kg (n = 112) (p vērtība)
Vidējais laiks līdz atbildes reakcijas zaudēšanai līdz 54. nedēļai	19 nedēļas	38 nedēļas (0,002)	> 54 nedēļas (< 0,001)
30. nedēļa			
Klīniskā atbilde ^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 atbilde ^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 starp pacientiem, kuri sākotnēji saņēma kortikosteroīdus.

Sākot ar 14. nedēļu pacientiem, kuriem bija atbildes reakcija uz ārstēšanu, bet kam 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 balstterapiju, atguva atbildes reakciju, saņemot infliksimabu 10 mg/kg devā.

Infliksimaba balstterapijas grupā, salīdzinot ar placebo balstterapijas 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 ar 508 pieaugušiem pacientiem, kuriem bija mērena vai smaga Krona slimība ($\text{CDAI} \geq 220 \leq 450$), kuri bija iepriekš neārstēti 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. Infliksimabs tika lietots 5 mg/kg nedēļā 0., 2. un 6. nedēļā un pēc tam ik pēc 8 nedēļām. AZA tika dots 2,5 mg/kg dienā.

Primārais mērķa kritērijs pētījumā bija kortikosteroīdu brīva klīnisku remisija 26. nedēļā, kas tika definēta kā pacienti ar klīnisku remisiju ($\text{CDAI} < 150$), kas vismaz 3 nedēļas nebija lietojuši iekšķīgi sistēmiskos kortikosteroīdus (prednizonu vai līdzīgus) vai budezonīdu devā > 6 mg/dienā. Rezultātus var redzēt 6. tabulā. Pacientu ar gļotādas atveseļošanās īpatsvaru 26. nedēļā bija ievērojami lielāks skaits, kuri lietoja infliksimaba + AZA kombināciju (43,9%, $p < 0,001$) un infliksimaba monoterapijas grupās (30,1%, $p = 0,023$), salīdzinot ar AZA monoterapijas grupu (16,5%).

6. tabula

Pacientu ar Krona slimību procentuālais īpatsvars, kuri sasniedza klīnisku remisiju 26. nedēļā bez kortikosteroīdu lietošanas

	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 sasniegt kortikosteroīdu brīvu klīnisku remisiju novēroja 50. nedēļā. Turklāt uzlabotu dzīves kvalitāti, kas, noteikta ar IBDQ, tika novērota, lietojot infliksimabu.

Terapijas sākšana fistulas veidojošas aktīvas Krona slimības gadījumā

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

Bija atļauta vienlaicīga stabila tradicionālās terapijas devu lietošana, 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 vērtējuma kritērijs bija pacientu daļa, kam bija klīniska atbildreakcija, kas izteikta kā $\geq 50\%$ samazinājums no fistulu skaita sākumstāvoklī, kas drenē, viegli uzspiežot, vismaz divās vizītēs pēc kārtas (ar 4 nedēļu starplaiku), bez Krona slimības zāļu devu palielināšanas vai ķirurģiskas iejaukšanās.

Sešdesmit astoņi procenti (21/31) ar infliksimabu ārstētu pacientu, kas saņēma 5 mg/kg devu shēmu, bija klīniska atbildreakcija, salīdzinot ar 26% (8/31) ar placebo ārstētu pacientu ($p = 0,002$). Vidējais laiks līdz atbildreakcijai ar infliksimabu ārstēto pacientu grupā bija 2 nedēļas. Vidējais atbildreakcijas ilgums bija 12 nedēļas. Turklāt 55% ar infliksimabu ārstētu pacientu slēdzās visas fistulas, salīdzinot ar 13% ar placebo ārstētu pacientu ($p = 0,001$).

Balstterapija fistulas veidojošas aktīvas Krona slimības gadījumā

Pacientiem ar fistulējošu Krona slimību atkārtotas infliksimaba infūzijas efektivitāte tika pētīta 1 gadu ilgā klīniskajā pētījumā (5. klīniskais pētījums). Pavisam kopā 306 pacienti saņēma 3 devas 5 mg/kg infliksimaba 0., 2. un 6. nedēļā. Sākmstāvoklī bija 87% pacientu ar starpenes fistulu, 14% ar vēdera fistulu un 9% ar rektovaginālu fistulu. Vidējais CDAI bija 180 punkti. 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.

Pacienti, kuriem bija atbildes reakcija 14. nedēļā (195/282), tika analizēti kā primārais mērķis, tika noteikts laiks no randomizācijas līdz klīniskās atbildes reakcijas zaudēšanai (skatīt 7. tabulu). Kortikosteroīdu devas pakāpeniska samazināšana bija atļauta pēc 6. nedēļas.

7. tabula
Ietekme uz atbildes reakcijas rādītāju pacientiem ar fistulējošu Krona slimību, dati no 5. pētījuma (pacienti, kuriem bija atbildes reakcija 14. nedēļā)

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

^a Drenējošos fistulu skaita samazinājums 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, bija atļauts veikt 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, kam terapija tikai mainīta 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 nozīmīgi lielas atšķirības starp placebo grupas un infliksimaba grupas pacientiem ar visām ilgstoši noslēgtām fistulām, ar tādiem simptomiem kā proktalģija, abscesi un urīnizvades trakta infekcijas, vai arī tiem, kam ārstēšanas laikā parādījās jaunas fistulas.

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 (6. un 7. pētījumā), kuros piedalījās pieauguši pacienti ar mērenu līdz smagu aktīvu čūlaino kolītu (Meijo indekss 6 līdz 12; endoskopijas apakšrezultāts ≥ 2), kuriem bijusi nepietiekama atbildreakcija pret 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, infliksimaba 5 mg/kg vai infliksimaba 10 mg/kg

0., 2., 6., 14. un 22. nedēļā, un - 6. pētījumā 30., 38. un 46. nedēļā. Pēc 8. nedēļas bija atļauts samazināt kortikosteroīdu lietošanu.

8. tabula

Ietekme uz klīnisko atbildes reakciju pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagu un smagu aktīvu čūlaino kolītu, klīnisko remisiju un gļotādas sadzīšanu 8. un 30. nedēļā.

Kombinētās terapijas dati no 6. un 7. pētījuma

	Placebo	Infliksimabs		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Kombinētā terapija
Randomizētie indivīdi	244	242	242	484
Procentuālais indivīdu daudzums, kam novērojama klīniska atbildreakcija un ilgstoša klīniska atbildreakcija				
Klīniskā atbildreakcija 8. nedēļā ^a	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Klīniskā atbildreakcija 30. nedēļā	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Ilgstoša atbildreakcija (klīniskā atbildreakcija 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	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 atveseļošanās				
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 infliksimaba terapijas grupai pret placebo.

Infliksimaba efektivitāte līdz 54. nedēļai tika novērtēta 6. pētījumā.

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

Lielāka daļa pacientu kombinētajā infliksimaba terapijas grupā varēja pārtraukt lietot kortikosteroīdus, saglabājot klīnisku remisiju, salīdzinot ar placebo grupu, gan 30. nedēļā (22,3% pret 7,2%, p ≤ 0,001, apkopoti 6. un 7. pētījuma dati), gan 54. nedēļā (21,0% pret 8,9%, p = 0,022, 6. pētījuma dati).

6. un 7. pētījumu un to pagarinājumu apkopotu datu analīzes, kas veiktas no sākumstāvokļa līdz 54. nedēļai, uzrādīja ar čūlaino kolītu saistīto hospitalizāciju un ķirurģisko procedūru samazināšanos, lietojot infliksimabu. Ar čūlaino kolītu saistīto hospitalizācijas gadījumu skaits bija nozīmīgi mazāks ārstēšanas grupās, kurās lietoja 5 un 10 mg/kg infliksimaba, nekā placebo grupā (vidējais hospitalizāciju skaits uz 100 pacientgadiem: 21 un 19 pret 40 placebo grupā; p = 0,019 un p = 0,007, attiecīgi). Ar čūlaino kolītu saistīto ķirurģisko procedūru skaits arī bija mazāks ārstēšanās grupās, kurās lietoja 5 un 10 mg/kg infliksimaba, nekā placebo grupā (vidējais ķirurģisku procedūru skaits uz 100 pacientgadiem: 22 un 19 pret 34; p = 0,145 un p = 0,022, attiecīgi).

Ziņas par pacientu proporciju, kuriem tika veikta kolektomija jebkurā laikā 54 nedēļu periodā pēc pētāmo zāļu pirmās infūzijas, tika iegūtas un apkopotas no 6. un 7. pētījuma un to pagarinājumiem.

Grupā, kura lietoja 5 mg/kg infliksimaba (28/242 vai 11,6% [N.S.]), un grupā, kura lietoja 10 mg/kg infliksimaba (18/242 vai 7,4% [p = 0,011]), kolektomija tika veikta mazākam skaitam pacientu nekā placebo grupā (36/244; 14,8%).

Kolektomijas biežuma samazināšanās tika pārbaudīta arī citā randomizētā, dubultmaskētā pētījumā hospitalizētiem pacientiem (n = 45) ar vidēji vai izteikti aktīvu čūlaino kolītu, kad netika novērota atbildreakcija pēc intravenozas kortikosteroīdu lietošanas, un kura gadījumā tādēļ bija lielāks kolektomijas risks. Krietni 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% pret 66,7% attiecīgi, p = 0,017).

6. un 7. pētījumā infliksimabs uzlaboja dzīves kvalitāti, ko apstiprināja statistiski nozīmīga slimībai specifiska raksturlieluma, IBDQ, uzlabošanās un vispārējā 36 punktu īsās SF-36 anketas vērtējuma uzlabošanās.

Ankilozējošais spondilīts pieaugušajiem

Infliksimaba efektivitāte un lietošanas drošums ir vērtēts divu daudzcentru, dubultmaskētu, ar placebo kontrolētu 8. un 9. pētījuma laikā, iesaistot pacientus ar aktīvu ankilozējošu spondilītu, kura smaguma pakāpe pēc *Bath* ankilozējošā spondilīta indeksa (BASDAI) ir ≥ 4 un muguras sāpēm, kuru smaguma pakāpe pēc 10 punktu skalas ir ≥ 4 .

Pirmajā pētījumā (8. pētījums), kura laikā bija paredzēta 3 mēnešus ilga dubultmaskējuma fāze, 70 pacienti 0., 2. un 6. nedēļā saņēma vai nu infliksimabu (pa 5 mg/kg) vai placebo (katrā grupā bija 35 pacienti). 12. nedēļā placebo grupas pacientiem tika veikta pāreja uz infliksimabu (pa 5 mg/kg), ko tie ar 6 nedēļu intervālu saņēma līdz pētījuma 54. nedēļai. Pēc pētījuma pirmā gada beigām 53 pacienti līdz 102. nedēļai turpināja savu dalību pētījuma nemaskētajā pagarinājuma fāzē.

Otrajā klīniskajā pētījumā (9. pētījums) 279 pacienti randomizēti tika iedalīti grupās, kas saņēma vai nu placebo (1. grupa, n = 78), vai pa 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 pa 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 pa 7,5 mg/kg infliksimaba ik pēc 6 nedēļām.

Otrajā klīniskajā pētījumā (9. pētījums) simptomu un pazīmju uzlabojumu novēroja jau 2. nedēļā. 24. nedēļā placebo grupā uz ASAS 20 reaģējošo pacientu skaits 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 ik pēc 6 nedēļām turpināja saņemt 5 mg/kg lielas preparāta devas. 102. nedēļā terapiju ar infliksimabu joprojām saņēma 80 pētījuma dalībnieki, no kuriem 71 (89%) reaģēja uz ASAS 20.

Arī pirmā pētījuma (8. pētījums) laikā simptomu un pazīmju uzlabojumu novēroja jau 2. nedēļā. 12. nedēļā placebo grupā uz BASDAI 50 reaģējošo pacientu skaits bija 3 no 35 (9%), bet grupā, kas saņēma 5 mg/kg lielas preparāta devas, tas bija 20 no 35 (57%) (p < 0,01). 53 pētījuma dalībnieki ik pēc 6 nedēļām turpināja saņemt 5 mg/kg lielas preparāta devas. 102. nedēļā terapiju ar infliksimabu joprojām saņēma 49 pētījuma dalībnieki, no kuriem 30 (61%) reaģēja uz BASDAI 50.

Abu pētījumu laikā 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 (10. un 11. pētījums).

Pirmajā klīniskajā pētījumā (10. pētījums) infliksimaba efektivitāti un drošību pētīja 104 pacientiem ar aktīvu poliartikulāru psoriātisku artrītu. 16 nedēļu laikā dubultmaskētā pētījuma fāzē, pacienti saņēma vai nu 5 mg/kg infliksimaba devu, 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 attiecīgi saņēma 5 mg/kg lielu infliksimaba devu katru 8. nedēļu līdz 46. nedēļai. Pēc pirmā pētījuma gada 78 pacienti turpināja dalību atklātā pagarinājumā līdz 98. nedēļai.

Otrajā klīniskajā pētījumā (11. pētījums) infliksimaba efektivitāti un drošību 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 uzlabojumu $< 10\%$, 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 visiem pacientiem turpināja lietot līdz 46. nedēļai.

Galvenie 10. un 11. pētījuma efektivitātes rezultāti pacientiem ar aktīvu psoriātisko artrītu ir parādīti 9. tabulā:

9. tabula
Ietekme uz ACR un PASI pacientiem ar aktīvu psoriātisko artrītu 10. un 11. pētījumā

	10. pētījums			11. pētījums*		
	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 atbildreakcija (% pacientu)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR 20 atbildreakcija*	5(10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
ACR 50 atbildreakcija*	0(0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41(41%)	33 (33%)
ACR 70 atbildreakcija*	0(0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
PASI atbildreakcija (% pacientu) ^b						
N				87	83	82
PASI 75 atbildreakcija**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

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

^a 10. pētījuma 98. nedēļas dati ietver gan pacientus, kas pārgājuši no placebo lietošanas, gan infliksimaba lietotājus, kas iesaistījās atklātā pētījuma pagarinājumā.

^b Ņemot vērā pacientus ar PASI $\geq 2,5$ 10. pētījuma sākumstāvoklī un pacientus ar $\geq 3\%$ BSA psoriātisku ādas bojājumu 11. pētījuma sākumstāvoklī.

** PASI 75 atbildreakcija 10. pētījumā nav ietverta mazā N dēļ; $p < 0,001$ infliksimabam salīdzinājumā ar placebo 24. nedēļā 11. pētījumā.

10. un 11. pētījumā pacientiem ar aktīvu psoriātisko artrītu klīnisko atbildreakciju 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 iedarbības rādītāji (tādi, kā pietūkušas locītavas, sāpīgo/jutīgo locītavu skaits, daktilīts un entezopātijas pazīmes).

Rentgenoloģiskās izmaiņas tika izvērtētas 11. pētījumā. Tika veiktas plaukstu un pēdu rentgenogrammas, uzsākot dalību pētījumā, 24. un 54. nedēļā. Infliksimaba lietošana samazināja

perifēro locītavu bojājumu progresēšanas biežumu, salīdzinot ar placebo terapiju 24. nedēļā, nosakot to kā primāro rezultātu - kopējā modificētā vdH-S skaitļa izmaiņas, salīdzinot ar tā sākotnējo vērtību (vidējais $\pm$ SD skaitlis 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 skaitļa izmaiņa saglabājās zem 0 54. nedēļā.

Ar infliksimabu ārstētiem pacientiem novēroja arī fizisko funkciju uzlabošanos, vērtējot pēc HAQ. Nozīmīgu ar veselību saistītu dzīves kvalitātes uzlabojumu konstatēja arī, nosakot pēc SF-36 fiziskās un psihiskās komponentes apkopotā vērtējuma 11. pētījumā.

Psoriāze pieaugušajiem

Infliksimaba efektivitāti novērtēja divos daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos pētījumos: 12. un 13. 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 rezultāts abos pētījumos bija pacientu procentuālais daudzums, kam sasniegta PASI uzlabošanās par $\geq 75\%$ 10. nedēļā, salīdzinot ar sākumstāvokli.

12. pētījumā vērtēja infliksimaba ievadterapijas efektivitāti 249 pacientiem ar *psoriasis vulgaris*, kas iepriekš bija saņēmuši PUVA vai sistēmisku terapiju. Pacienti saņēma 3 vai 5 mg/kg infliksimaba vai placebo infūzijas 0., 2. un 6. nedēļā. Pacienti ar PGA vērtējumu ≥ 3 bija piemēroti tā paša ārstēšanas līdzekļa papildus infūzijai 26. nedēļā.

12. pētījumā pacientu ar *psoriasis vulgaris* daļa, 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 ievaddevas), 30% pacientu 5 mg/kg grupā un 13,8% pacientu 3 mg/kg grupā novēroja PASI 75 atbildreakciju. Laikā no 6. līdz 26. nedēļai psoriāzes simptomi pakāpeniski atjaunojās ar vidējo laiku līdz slimības recidīvam > 20 nedēļas. Atsitiena efektu nenovēroja.

13. pētījumā vērtēja infliksimaba ievadterapijas un balstterapijas efektivitāti 378 pacientiem ar *psoriasis vulgaris*. Pacienti saņēma 5 mg/kg infliksimaba vai placebo infūzijas 0., 2. un 6. nedēļā, pēc tam veicot balstterapiju ik pēc 8 nedēļām līdz 22. nedēļai placebo grupā, un līdz 46. nedēļai infliksimaba grupā. 24. nedēļā placebo grupa pārgāja uz infliksimaba ievadterapiju (5 mg/kg), pēc tam veicot infliksimaba balstterapiju (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 atainoti 10. tabulā. Ar infliksimabu ārstētiem pacientiem nozīmīgas PASI 50 atbildreakcijas novēroja jau 1. vizītē (2. nedēļā) un PASI 75 atbildreakciju – 2. vizītē (6. nedēļā). Pacientu apakšgrupai, kas iepriekš bija pakļauti sistēmiskai terapijai, iedarbība bija līdzīga salīdzinājumā ar vispārējo pētījuma populāciju.

10. tabula

PASI atbildreakcijas, PGA atbildreakcijas un pacientu skaits procentos, kuriem visi nagi tika izārstēti 10., 24. un 50. nedēļā. 13. pētījums

	Placebo → infliksimabs 5 mg/kg (24. nedēļā)	Infliksimabs 5 mg/kg
10. nedēļa		
N	77	301
$\geq 90\%$ uzlabošanās	1 (1,3%)	172 (57,1%) ^a
$\geq 75\%$ uzlabošanās	2 (2,6%)	242 (80,4%) ^a
$\geq 50\%$ uzlabošanās	6 (7,8%)	274 (91,0%)
PGA nav (0) vai minimāls (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%) ^{ab}
PGA nav (0), minimāls (1) vai neliels (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 minimāls (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%) ^a
PGA nav (0), minimāls (1) vai neliels (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 minimāls (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
PGA nav (0), minimāls (1) vai neliels (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 pie sākuma rādītājiem (81,8% no subjektiem). Vidējais sākuma rādītāju NAPSĪ vērtējums bija 4,6 infliksimabam un 4,3 placebo grupai.

Nozīmīgs uzlabojums sākuma rādītājos tika novērots DLQI ($p < 0,001$), kā arī fiziskajos un mentālajos rādītājos SF36 ($p < 0,001$ salīdzinoši katram rādītājam).

Pediātriskā populācija

Krona slimība bērniem (vecumā no 6 līdz 17 gadiem)

Krona slimības 14. pētījumā bērniem 112 pacientiem (no 6 līdz 17 gadu vecumam, vidējais vecums 13,0 gadi) ar vidēji smagu vai smagu aktīvu Krona slimību (vidējais pediātriskais CDAI bija 40) un nepietiekamu atbildreakciju pret tradicionālo terapiju 0., 2. un 6. nedēļā tika ievadīts infliksimabs pa 5 mg/kg. Visiem pacientiem bija jālieto stabila 6-MP, AZA vai MTX deva (35% pacientu sākumstāvoklī lietoja arī kortikosteroīdus). Pacientus, kuriem 10. nedēļā pēc pētnieka vērtējuma bija radusies klīniskā reakcija, nejaušināti iedalīja terapijas grupās, un balstterapijā viņiem tika ievadīts infliksimabs pa 5 mg/kg ik pēc 8 nedēļām vai ik pēc 12 nedēļām. Ja balstterapijas laikā reakcijas pret terapiju vairs nebija, bija pieļaujama pāreja uz lielākas devas lietošanu (pa 10 mg/kg) un/vai īsāku starplaiku starp devām (ik pēc 8 nedēļām). Trīsdesmit diviem (32) vērtējamiem pediātriskiem pacientiem terapija tika mainīta (9 dalībniekiem balstterapijas grupā, kur zāles tika ievadītas ik pēc 8 nedēļām, un 23 dalībniekiem balstterapijas grupā, kur zāles tika ievadītas ik pēc 12 nedēļām). Pēc terapijas maiņas divdesmit četriem pacientiem (75,0%) atjaunojās klīniskā reakcija pret terapiju.

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

Pētījuma 30. nedēļā to pētījuma dalībnieku daudzums procentos, kuriem bija radusies klīniska remisija, ik pēc 8 nedēļām lietojamās balstterapijas grupā (59,6%, 31/52) bija lielāks nekā ik pēc 12 nedēļām lietojamās balstterapijas grupā (35,3%, 18/51; $p = 0,013$). Pētījuma 54. nedēļā ik pēc 8 nedēļām un ik pēc 12 nedēļām lietojamās balstterapijas grupās šis rādītājs bija attiecīgi 55,8% (29/52) un 23,5% (12/51) ($p < 0,001$). Informācija par fistulām tika iegūta no PCDAI skalas. No 22 pētījuma dalībniekiem, kuriem sākumstāvoklī bija fistulas, apvienotajā ik pēc 8 nedēļām un ik pēc 12 nedēļām lietojamās balstterapijas grupā pilnīga fistulu reakcija pētījuma 10., 30. un 54. nedēļā 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 mazināšanās.

Čūlainais kolīts bērniem (6 līdz 17 gadu vecumā)

Infliksimaba drošums un efektivitāte tika novērtēta daudzcentru, randomizētā, atklātā, paralēlo grupu 15. klīniskajā pētījumā 60 bērniem vecumā no 6 līdz 17 gadiem (vidējais vecums 14,5 gadi) ar mērenu līdz smagu aktīvu čūlaino kolītu (Meijo indekss 6 līdz 12; endoskopijas apakšrezultāts ≥ 2), kuriem bijusi nepietiekama atbildreakcija pret tradicionālo ārstēšanu. Sācumstāvoklī 53% pacientu terapijā saņēma imūnmodulatorus (6-MP, AZA un/vai MTX) un 62% pacientu saņēma kortikosteroīdus. Pēc 0. nedēļas bija atļauts pārtraukt ar imūnmodulatoru lietošanu un samazināt kortikosteroīdu lietošanu.

Visi pacienti saņēma ievadterapiju ar infliksimabu 5 mg/kg 0., 2., un 6. nedēļā. Pacienti, kuriem nebija atbildreakcijas uz infliksimaba lietošanu 8. nedēļā ($n = 15$), turpmāk nesaņēma zāles un tika iekļauti drošuma novērošanā. Pēc 8. nedēļas, 45 pacienti tika randomizēti, un kā balstterapijas 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 vienlaikus imūnmodulatoru lietošanu sācumstāvoklī 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 indeksa, bija 38% (8/21) pacientiem, kuri saņēma infūziju reizi 8 nedēļās balstterapijas grupā, un 18% (4/22) pacientiem, kuri saņēma infūziju reizi 12 nedēļās balstterapijas grupā. Attiecībā uz pacientiem, kuri sācumstāvoklī saņēma kortikosteroīdus, pacientu ar remisiju, kuri nesaņēma kortikosteroīdus 54. nedēļā un kuri saņēma infūziju reizi 8 nedēļās balstterapijas grupā, īpatsvars bija 38,5% (5/13) un 0% (0/13) pacientiem, kuri saņēma infūziju reizi 12 nedēļās balstterapijas grupā.

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

Citas pediatrikas indikācijas

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus, atsaucēs zālēm, kas satur infliksimabu, visās pediatrikās populācijas apakšgrupās reimatoīdā artrīta, juvenilā 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 radīja devai proporcionālu maksimālās seruma koncentrācijas (C_{max}) un laukuma zem koncentrācijas un laika līknes (AUC) palielināšanos. Izklīdes tilpums līdzsvara koncentrācijā (vid. V_d 3,0–4,1 litri) nebija atkarīgs no ievadītās devas un norādīja, ka infliksimabs galvenokārt izplatās vaskulārā daļā. Nenovēroja farmakokinētikas atkarību no laika. Infliksimaba eliminācijas ceļi nav noskaidroti. Urīnā netika atrasts nemainītais infliksimabs. Reimatoīdā artrīta pacientiem netika novērota ievērojama vecuma vai svara ietekme uz klīrensu vai izplatīšanās tilpumu. Infliksimaba farmakokinētika veciem pacientiem nav pētīta. Pētījumi pacientiem ar aknu un nieru darbības traucējumiem nav veikti.

Vidējais C_{max} , lietojot 3, 5 vai 10 mg/kg reizes 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 Krona slimības gadījumā un 3 mg/kg reimatoīdā artrīta balstterapijas gadījumā, ievadot ik pēc 8 nedēļām.

Atkārtota infliksimaba ievadīšana (5 mg/kg fistulējošas Krona slimības gadījumā 0., 2. un 6. nedēļā, 3 vai 10 mg/kg katras 4 vai 8 nedēļas reimatoīdā artrīta gadījumā) pēc 2. devas radīja nelielu infliksimaba uzkrāšanos serumā. Pēc tam netika novērota klīniski nozīmīga infliksimaba uzkrāšanās. Lielākajai daļai pacientu ar fistulējošu Krona slimību infliksimabs tika konstatēts asins serumā 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), vispārējās vecuma robežās no 2 mēnešiem līdz 17 gadiem, tika konstatēts, 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 par apmēram 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 par aptuveni 40% mazāks nekā pieaugušajiem, kaut gan pacientu skaits uz kura pamata veikts šis aprēķins ir ierobežots.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Infliksimabs neveido krustotas reakcijas ar citu sugu, izņemot cilvēka un šimpanzes, TNF_α. Tādēļ standarta preklīnisko datu par infliksimaba lietošanas drošību nav daudz. Pelēm veiktos attīstības toksicitātes pētījumos, izmantojot analogas antivielas, kas selektīvi inhibē peles TNF_α funkcionālo aktivitāti, netika novērota ne toksicitāte mātei, ne embriotoksicitāte, ne teratogenitāte. Fertilitātes un vispārējās reproduktīvās funkcijas pētījumos grūšno peļu 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, tika novēroti kristāliski nosēdumi uz dažu peļu tēviņu acu lēcu kapsulām. Specifiski oftalmoloģiski izmeklējumi pacientiem, lai noskaidrotu šīs atrades nozīmi cilvēkiem, nav veikti. Nav veikti ilgstoši pētījumi, lai noskaidrotu infliksimaba kancerogēno ietekmi. 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

Dinātrija sukcināta heksahidrāts
Dzintarskābe
Saharoze
Polisorbāts 80

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

Pirms izšķīdināšanas

4 gadi pie 2 °C–8 °C.

Zessly var uzglabāt temperatūrā līdz 30 °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, Zessly nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī.

Pēc sagatavošanas

Pierādīts, ka sagatavotais šķīdums lietošanai ir ķīmiski un fizikāli stabils 24 stundas 2 °C–30 °C temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa šķīduma ievadīšanu ieteicams sākt pēc iespējas ātrāk un izlietot to 3 stundu laikā pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas. Ja to neizlieto nekavējoties, par tā uzglabāšanas laiku un apstākļiem ir atbildīgs lietotājs un tas nedrīkst būt ilgāks par 24 stundām, ja to uzglabā temperatūrā 2 °C–8 °C.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Uzglabāšanas nosacījumus temperatūrā līdz 30 °C pirms zāļu izšķīdināšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

1. klases stikla flakons ar gumijas aizbāzni un gofrētu alumīnija vāciņu, ko pārklāj plastmasas vāciņš.

Zessly iepakojumā ir 1, 2, 3, 4 vai 5 flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

1. Aprēķiniet devu un nepieciešamo Zessly flakonu skaitu. Katrā Zessly flakonā ir 100 mg infliksimaba. Aprēķiniet kopējo nepieciešamo sagatavojamā Zessly šķīduma tilpumu.
2. Katra Zessly flakona saturu sagatavojiet ar 10 ml ūdens injekcijām aseptiskos apstākļos, izmantojot šļirci ar 21. izmēra (0,8 mm) vai tievāku adatu. Noņemiet no flakona vāciņu un notīriet virsmu ar 70% spirta salveti. Caur gumijas korķīša centru ieduriet šļirces adatu flakonā un virziet injekciju ūdens strūklu pret flakona stikla sienīti. Viegli pavirpiniet flakonu, lai šķīdumā izšķīstu liofilizētais pulveris. Izvairieties no ilgstošas vai enerģiskas kratīšanas. NEKRATIET. Parasti šķīdums atšķaidīšanas laikā putojas. Atstājiet šķīdumu uz 5 minūtēm. Pārbaudiet, vai šķīdums ir bezkrāsains vai viegli brūns un opalescējošs. Šķīdumā var veidoties dažas smalkas caurspīdīgas daļiņas, jo infliksimabs ir proteīns. Nelietojiet šķīdumu, ja redzamas duļķainas daļiņas, mainījusies krāsa vai redzamas svešas daļiņas.
3. Atšķaidiet kopējo izšķīdinātā Zessly šķīduma devu līdz 250 ml ar 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīdumu injekcijām. Neatšķaidiet sagatavoto Zessly šķīdumu ar citiem šķīdinātājiem. Šķīdumu var atšķaidīt, atvelkot atšķaidītajam Zessly tilpumam atbilstošu 9 mg/ml (0,9%) nātrija hlorīda šķīduma injekcijām tilpumu no 250 ml stikla pudeles vai infūziju maisiņa. Lēnām ievadiet kopējo sagatavotā Zessly šķīduma tilpumu 250 ml infūziju pudelē vai maisiņā. Lēnām samaisiet.
4. Infūziju šķīdumu ievadiet laika periodā, kas nav īsāks par ieteikto infūzijas laiku (skatīt 4.2. apakšpunktu). Lietojiet tikai infūzijas komplektu 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 šķīdināšanas vai atšķaidīšanas. Sagatavojot un atšķaidot aseptiskos apstākļos, Zessly infūziju šķīdumu var izlietot 24 stundās, ja tas uzglabāts temperatūrā 2 °C–8 °C. Neglabājiet neizlietoto infūziju šķīduma daļu atkārtotai lietošanai.

5. Nav veikti fizikālās un bioķīmiskās saderības pētījumi, lai novērtētu Zessly lietošanu vienlaikus ar citiem līdzekļiem. Neievadiet Zessly infūzijas veidā vienā intravenozā sistēmā ar citiem līdzekļiem.
6. Pirms lietošanas Zessly ir vizuāli jāpārbaudav uz redzamām svešām daļiņām vai krāsas izmaiņām. Nelietojiet šķīdumu, ja redzamas duļķainas daļiņas, mainījusies krāsa vai redzamas svešas daļiņas.
7. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 18. maijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 28. novembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), 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(-O) VIELAS (-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
AUSTRIJA

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

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 atjauninātajos 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 ārstējošam veselības aprūpes speciālistam(-iem) (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 Zessly,
- norādījumam, ka jāpieraksta zīmola nosaukums un partijas numurs,
- noteikumam, ka ir jāreģistrē TB skrīninga veids, datums un rezultāti,
- informācijai, ka ārstēšana ar Zessly 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 infliksimībai iedarbībai, un kad vērsties pēc palīdzības pie veselības aprūpes speciālista,
- ārsta kontaktinformācijai.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Zessly 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
infiximabum (infiximab)

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

Katrs flakons satur 100 mg infliksimaba.
Pēc sagatavošanas katrs ml satur 10 mg infliksimaba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: dinātrija sukcināta heksahidrāts, dzintarskābe, saharoze, polisorbāts 80.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

1 flakons 100 mg
2 flakoni 100 mg
3 flakoni 100 mg
4 flakoni 100 mg
5 flakoni 100 mg

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.
Pirms lietošanas 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
EXP, ja neatrodas ledusskapī _____

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 30 °C) ne ilgāk par vienreizēju 6 mēnešu periodu, bet nepārsniedzot oriģinālo 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**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

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

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Zessly 100 mg pulveris koncentrāta pagatavošanai
infliximabum (infliximab)
Tikai i.v. lietošanai

2. LIETOŠANAS METODE

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

Zessly infiximabum PACIENTA ATGĀDINĀJUMA KARTĪTE Pacienta vārds: Ārsta vārds: Ārsta tālruna numurs: Šī pacienta atgādinājuma kartīte satur svarīgu informāciju saistībā ar drošību, kas Jums jāzina, pirms saņemat Zessly un jāatceras visā terapijas laikā. Parādiet šo kartīti ikvienam ārstam, kurš ir iesaistīts Jūsu ārstēšanā. Pirms sākat lietot šīs zāles, lūdzu, rūpīgi izlasiet Zessly lietošanas instrukciju. Datums, kad sāka terapija ar Zessly: Pašreizējā lietošana: Svarīgi, lai Jūs un Jūsu ārsts pierakstāt Jūsu zāļu oriģinālnosaukumu un sērijas numuru. 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 līdzīgu citu Jūsu lietoto zāļu saraksts. Alerģiju saraksts: Citu zāļu saraksts:	Pārbaude:	Pārbaude:	Datums:	Datums:	Rezultāts:	Rezultāts:	INFEKCIJAS Pirms ārstēšanas ar Zessly - 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 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 Zessly 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 naktīs laikā, caureja, brūces, ar zobiem saistītas problēmas, dedzinoša sajūta urinējot, vai gripai līdzīgas pazīmes. GRŪTNIECĪBA, BAROŠANA AR KRŪTI UN VAKCINĒŠANA - Ja saņēmt Zessly, 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. Glabājiet šo kartīti 4 mēnešus pēc Zessly pēdējās 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

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Zessly 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai infliximab (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 Zessly un tās laikā.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest 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 ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Zessly un kādam nolūkam to lieto

Zessly satur aktīvo vielu infliksimabu. Infliksimabs ir monoklonāla antivielā – olbaltumviela, kas organismā saistās ar noteiktām mērķstruktūrām, sauktām par alfa TNF (audzēja nekrozes faktoru).

Zessly pieder pie zāļu grupas, ko sauc par ‘TNF blokatoriem’. To lieto pieaugušajiem šādu iekaisuma slimību gadījumā:

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

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

- Krona slimību;
- čūlaino kolītu.

Zessly iedarbojas, selektīvi saistoties ar alfa TNF un bloķējot tā darbību. Alfa TNF organismā ir saistīts ar iekaisuma procesiem, tādēļ tā blokāde organismā var mazināt iekaisumu.

Reimatoīdais artrīts

Reimatoīdais artrīts ir locītavu iekaisuma slimība. Ja Jums ir aktīvs reimatoīdais artrīts, Jums vispirms tiks dotas citas zāles. Ja šo zāļu iedarbība nebūs pietiekami efektīva, Jums parakstīs Zessly, ko Jūs lietosiet kombinācijā ar citām zālēm, ko dēvē par metotreksātu, lai:

- mazinātu Jūsu slimības pazīmes un simptomus;
- palēninātu Jūsu locītavu bojāšanos;
- 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 šo zāļu iedarbība nebūs pietiekami efektīva, Jums parakstīs Zessly, lai:

- samazinātu 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, Jums vispirms tiks dotas citas zāles. Ja šo zāļu iedarbība nebūs pietiekami efektīva, Jums parakstīs Zessly, lai:

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

Psoriāze

Psoriāze ir ādas iekaisuma slimība. Ja Jums ir vidēji smaga vai smaga *psoriasis vulgaris*, Jums vispirms dos citas zāles vai ārstēšanu, piemēram, veiks gaismas terapiju. Ja šo zāļu vai ārstēšanas iedarbība nebūs pietiekami efektīva, Jums parakstīs Zessly, lai vājinātu slimības pazīmes un simptomus.

Čūlainais kolīts

Čūlais kolīts ir zarnu iekaisuma slimība. Ja Jums ir čūlais kolīts, Jums vispirms tiks dotas citas zāles. Ja šo zāļu iedarbība nebūs pietiekami efektīva, slimības ārstēšanai Jums parakstīs Zessly.

Krona slimība

Krona slimība ir zarnu iekaisuma slimība. Ja Jums ir Krona slimība, jums vispirms tiks dotas citas zāles. Ja šo zāļu iedarbība nebūs pietiekami efektīva, Jums parakstīs Zessly, 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 Zessly lietošanas

Nelietojiet Zessly šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret infliksimabu vai 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.
- Ja Jums ir mēreni izteikta vai smaga sirds mazspēja.

Nelietojiet Zessly, ja kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums. Ja šaubāties, pirms Zessly lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

Iepriekš veikta ārstēšana ar zālēm, kas satur infliksimabu

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

Infekcijas

- Pirms Jūs lietojat Zessly, pastāstiet ārstam, ja Jums ir infekcija, pat tad, ja tā ir ļoti niecīga.
 - Pirms Zessly lietošanas pastāstiet savam ārstam, ja esat dzīvojis vai apceļojis apvidus, kur bieži sastopamas šādas infekcijas slimības: histoplasmoze, kokcidioidomikoze vai blastomikoze. Šīs infekcijas slimības izraisa īpaši sēnīšu paveidi, kas var skart plaušas vai citas Jūsu ķermeņa daļas.
 - Kamēr Jūs tiekāt ārstēti ar Zessly, Jūs varat vieglāk inficēties. Ja Jūs esat 65 gadus vecs un vecāks, Jums ir lielāks risks.
 - Šīs infekcijas slimības var būt smagas, piemēram, tuberkuloze, vīrusu, sēnīšu, baktēriju vai citu vidē esošu mikroorganismu izraisītas infekcijas un asins saindēšanās, kas var apdraudēt dzīvību.
- Tūlīt pastāstiet ārstam, ja Jums ārstēšanas ar Zessly 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 Zessly lietošanu.

Tuberkuloze (TB)

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

B hepatīta vīruss

- Pirms Zessly lietošanas pastāstiet ārstam, ja esat B hepatīta vīrusa nēsātājs vai ja Jums ir bijis B hepatīts.
- Pastāstiet ārstam, ja domājat, ka Jums varētu būt risks saslimt ar B hepatītu.
- Jūsu ārstam jāveic Jūsu pārbaude attiecībā uz B hepatīta vīrusa infekciju.
- Ārstēšana ar TNF blokatoriem, piemēram, Zessly, var būt par iemeslu B hepatīta vīrusa reaktivācijai tiem pacientiem, kas ir šī vīrusa nēsātāji, kas dažos gadījumos var būt bīstami dzīvībai.

Sirdsdarbības traucējumi

- Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir jebkādas ar sirdsdarbību saistītas problēmas, piemēram, viegli izteikta sirds mazspēja.
 - Jūsu ārsts vēlēties rūpīgi kontrolēt Jūsu sirdsdarbību.
- Tūlīt pastāstiet ārstam, ja Jums ārstēšanas ar Zessly laikā rodas jebkādas sirds mazspējas rašanās vai saasinājuma pazīmes. Pie šādām pazīmēm pieder elpas trūkums vai potīšu tūska.

Vēzis un limfoma

- Pirms Zessly lietošanas pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai jebkad ir bijusi limfoma (asins vēža veids) vai jebkāds cits vēzis.
- Pacientiem ar smagu reimatoīdo artrītu, kam šī slimība ir bijusi ilgu laiku, var būt lielāks limfomas rašanās risks.
- Bērniem un pieaugušajiem, kuri lieto Zessly, iespējams palielināts 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 pusaugu zēni vai jauni vīrieši, un lielākai daļai bija Krona slimība vai čūlainais kolīts. Šis vēža veids parasti ir izraisījis nāvi. Gandrīz visi šie pacienti papildus TNF blokatoriem bija saņēmuši arī azatiopriņu vai 6-merkaptopurīnu saturošas zāles.
- Dažiem pacientiem, kurus ārstēja ar infliksimabu, attīstījās noteikti ādas vēža veidi. Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā vai pēc tās rodas jebkādas ādas izskata pārmaiņas vai veidojumi uz ādas.

- Dažām sievietēm, kam reimatoīdais artrīts ārstēts ar infliksimabu, radās dzemdes kakla vēzis. Sievietēm, kas lieto Zessly, arī pēc 60 gadu vecuma, ārsts var ieteikt turpināt regulāras pārbaudes, lai atklātu iespējamu dzemdes kakla vēzi.

Plaušu slimība vai izteikta smēķēšana

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

Nervu sistēmas slimība

- Pirms Zessly lietošanas pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir vai jebkad ir bijusi problēma, kas ietekmē Jūsu nervu sistēmu. Pie šādām problēmām pieder izkaisītā skleroze, Gijēna-Barē sindroms, kā arī krampji vai uzstādīta “redzes nerva neirīta” diagnoze.

Tulīt pastāstiet ārstam, ja Jums ārstēšanas ar Zessly laikā rodas jebkādi nervu slimības simptomi. Pie tiem pieder redzes pārmaiņas, nespēks rokās vai kājās, jebkuras ķermeņa daļas notirpums vai trīce.

Patoloģiskas ādas atveres

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

Vakcinācija

- Konsultējieties ar ārstu, ja esat nesen saņēmis vai Jums drīzumā jāsaņem vakcīna.
- Pirms sākt ārstēšanu ar Zessly Jums jābūt saņemušam ieteicamās vakcīnas. Zessly lietošanas laikā Jums ir atļauts saņemt dažas vakcīnas, tomēr tās nedrīkst būt dzīvas (tādas, kas satur dzīvus novājinātus infekcijas izraisītājus), jo tās var izraisīt infekcijas.
- Ja Jūs grūtniecības laikā esat saņēmusi Zessly, arī Jūsu bērnam pirmajā dzīves gadā dzīvu vakcīnu ievadīšanas rezultātā var palielināties inficēšanās risks. Svarīgi, lai Jūs pastāstītu sava bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Zessly lietošanu, lai viņi varētu nolemt, 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 Zessly 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 zobārstniecības procedūras

- Pastāstiet savam ārstam, ja Jums ir plānota kāda ķirurģiska vai stomatoloģiska procedūra.
- Pastāstiet ķirurgam vai zobārstam, ka Jūs saņemat ārstēšanu ar Zessly, parādot viņiem savu pacienta atgādinājuma kartīti.

Aknu problēmas

- Dažiem pacientiem, kuri saņem ārstēšanu ar zālēm, kas satur infliksimabu, var attīstīties nopietnas aknu problēmas.

Izstāstiet ārstam nekavējoties, ja ārstēšanas ar Zessly laikā Jums rodas aknu darbības traucējumu simptomi. Simptomi ir ādas un acu dzelte, tumši brūnas krāsas urīns, sāpes vai pietūkums vēdera labās puses augšdaļā, sāpes locītavās, izsitumi uz ādas vai drudzis.

Mazs asins šūnu skaits

- Dažu pacientu, kas saņem ārstēšanu ar zālēm, kas satur infliksimabu, organismā nerodas pietiekams asins šūnu skaits, kas palīdz cīnīties ar infekcijām vai palīdz apturēt asiņošanu.

Izstāstiet ārstam nekavējoties, ja ārstēšanas ar Zessly 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 ārstēšanu ar zālēm, kas satur infliksimabu, var attīstīties imūnās sistēmas traucējumi, saukti par vilkēdi.

Izstāstiet ārstam nekavējoties, ja ārstēšanas ar Zessly 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, attīstījās vēzis, tostarp arī neparastas vēža formas, kuru rezultātā dažkārt iestājās nāve.
- Bērni, kuri lietoja infliksimabu, saslima ar infekcijām biežāk nekā pieaugušie.
- Pirms terapijas ar Zessly bērniem jāsaņem vakcinācijas shēmā ieteiktās vakcīnas. Zessly lietošanas laikā bērns drīkst saņemt dažas vakcīnas, tomēr Zessly lietošanas laikā nedrīkst ievadīt dzīvas vakcīnas.

Ja neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums, pirms Zessly lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Citas zāles un Zessly

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

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot jebkādas citas zāles, kuras lieto Krona slimības, čūlainā kolīta, reimatoīdā artrīta, ankilozējošā spondilīta, psoriātiskā artrīta vai psoriāzes ārstēšanā, 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 imūnsistēmu.
- Kineret (anakinra). Zessly un Kineret nedrīkst lietot vienlaikus.
- Orencia (abatacept). Zessly un Orencia nedrīkst lietot kopā.

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

Ja neesat pārliecināts, vai kaut kas no iepriekš minētā ir attiecināms uz Jums, pirms Zessly 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. Zessly grūtniecības vai barošanas ar krūti laikā drīkst lietot tikai tad, ja Jūsu ārsts uzskata, ka tas ir Jums nepieciešams.
- Kamēr Jūs ārstē ar Zessly un 6 mēnešus pēc tam, Jums jāizvairās no grūtniecības. Konsultējieties ar savu ārstu par kontracepcijas lietošanu šajā laikā.
- Ja Jūs grūtniecības laikā saņēmt Zessly, Jūsu bērnam var būt palielināts infekcijas rašanās risks.
- Svarīgi, lai Jūs pastāstītu sava bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Zessly lietošanu, pirms Jūsu bērnam tiek ievadīta kāda vakcīna. Ja esat saņēmusi Zessly grūtniecības laikā, BCG vakcīnas (lieto tuberkulozes profilaksei) lietošana 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 apakšpunktā par vakcināciju.

- Svarīgi, lai Jūs pastāstītu sava bērna ārstiem un citiem veselības aprūpes speciālistiem par Zessly lietošanu, pirms Jūsu bērnam tiek ievadīta kāda vakcīna. Kamēr barojat bērnu ar krūti, Jūsu bērnam nedrīkst ievadīt dzīvas 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

Nav zināms vai Zessly ietekmē transportlīdzekļu vadīšanas vai iekārtu apkalpošanas spējas. Ja Jūs jūtaties noguris vai nejūtaties labi pēc Zessly lietošanas, nevadiet transportlīdzekli vai nelietojiet ierīces un mehānismus.

Zessly satur nātriju

Zessly satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā devā, tātad tas praktiski nesatur nātriju. Tomēr, pirms Zessly Jums tiek ievadīts, tas tiek sajaukts ar šķīdumu, kas satur nātriju. Pārrunājiet to ar savu ārstu, ja Jums jāievēro diēta ar kontrolētu nātrija daudzumu.

3. Kā lietot Zessly

Reimatoīdais artrīts

Parastā deva ir 3 mg uz kilogramu ķermeņa masas.

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

Parastā deva ir 5 mg uz kilogramu ķermeņa masas.

Kā lietot Zessly

- Zessly Jums ievadīs ārsts vai medicīnas māsa.
- Jūsu ārsts vai medicīnas māsa sagatavos zāles infūzijai.
- Zāles vienā no vēnām (parasti rokas vēnā) tiks ievadītas divas stundas ilgas infūzijas (pilienu injekcijas) veidā. Pēc trešās devas ievadīšanas ārsts var nolemt, ka Zessly devu var ievadīt vienas stundas laikā.
- Zessly ievadīšanas laikā un vēl 1–2 stundas pēc tās Jūs novēros.

Cik daudz Zessly lieto

- Lēmumu par zāļu devu un to, cik bieži Jūs saņemsit Zessly, pieņems ārsts. Tas būs atkarīgs no Jūsu slimības, ķermeņa masas un Jūsu atbildreakcijas pret Zessly.
- Tālāk dotajā 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
Nākamās devas	Ik pēc 6–8 nedēļām atkarībā no Jūsu slimības

Lietošana bērniem un pusaudžiem

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

Ja esat saņēmis Zessly vairāk nekā noteikts

Tā kā šīs zāles Jums ievada ārsts vai medicīnas māsa, pārāk liela daudzuma saņemšana ir maz ticama. Nav zināmas nevēlamas blakusparādības, kādas rodas, ja lieto pārāk lielu daudzumu Zessly.

Ja esat aizmirsis vai izlaidis savu Zessly infūziju

Ja esat aizmirsis vai izlaidis apmeklējumu, lai saņemtu Zessly, apmeklējiet slimnīcu, tiklīdz tas iespējams.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel savam 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 tad būs nepieciešama ārstēšana. Blakusparādības var rasties arī pēc tam, kad ārstēšana ar Zessly pārtraukta

Ja novērojat kādu no tālāk minētajām blakusparādībām, nekavējoties ziņojiet par to savam ārstam:

- **Alerģiskas reakcijas pazīmes**, piemēram, sejas, lūpu, mēles, mutes dobuma vai rīkles tūska, kas var izraisīt apgrūtinātu rīšanu vai elpošanu, izsitumus, nātreni, plaukstu, pēdu vai potīšu pietūkumu. Dažas no šīm reakcijām var būt nopietnas vai dzīvību apdraudošas. Alerģiska reakcija var rasties 2 stundu laikā pēc injekcijas vai vēlāk. Vairākas alerģiskas blakusparādības var rasties līdz 12 dienas pēc injekcijas, tās ir sāpes muskuļos, drudzis, sāpes locītavās vai žoklī, rīkles iekaisums vai galvassāpes.
- **Sirdsdarbības traucējumu pazīmes**, piemēram, neparastā sajūta krūtīs vai sāpes, sāpes rokās, sāpes vēderā, elpas trūkums, nemiers, apreibums, reibonis, ģībonis, svīšana, slikta dūša (nelabums), vemšana, vibrējoši vai dobji sirdspuksti, paātrināta vai palēnināta sirdsdarbība, un potīšu tūska.
- **Infekcijas (tostarp 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**, ieskaitot, bet ne tikai, limfmezglu pietūkumu, ķermeņa masas samazināšanos, drudzi, neparastus mezglus uz ādas, dzimumzīmju vai ādas krāsas izmaiņas vai neierastu maksts asiņošana.
- **Ar plaušām saistītu problēmu pazīmes**, piemēram, klepus, apgrūtināta elpošana vai spiedoša sajūta krūškurvī.
- **Ar nervu sistēmu saistītu problēmu pazīmes (tajā skaitā ar acīm saistītas problēmas)**, 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** (ieskaitot B hepatīta infekciju, 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**, kurš var izraisīt sāpes locītavās vai izsitumus uz vaigiem vai rokām, kas ir jutīgi pret sauli (vilkēde) vai klepu, elpas trūkumu, drudzi vai izsitumus uz ādas (sarkoidoze).
- **Samazināta asins šūnu skaita pazīmes**, piemēram, pastāvīgs drudzis, nosliece uz asiņošanu vai asins izplūdumiem, nelieli sarkani vai purpurkrāsas plankumi, kurus rada 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 piepildīti 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 ziņojiet par to savam ārstam.

Lietojot zāles, kas satur infliksimabu, ir novērotas šādas blakusparādības:

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

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

Bieži (var skart 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, niezoši 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, sāta āda (pietvīkums),
- noguruma vai vājuma sajūta,
- bakteriālas infekcijas, piemēram, asins saindēšanās, abscess vai ādas infekcija (celulīts),
- ādas sēnīšinfekcija,
- 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, šķidrums uzkrāšanās zem ādas, izraisot pietūkumu,
- nejutība vai tirpšanas sajūta.

Retāk (var skart 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 un lūpu pietūkšana vai ādas sabiezēšana, sarkana, zvīņojoša un plēkšņaina āda,
- smagas alerģiskas reakcijas (piemēram, anafilakse), imūnsistēmas slimība, kuru sauc par vilkēdi, alerģiskas reakcijas pret svešas cilmes proteīniem,
- brūču dzīšanai nepieciešams lielāks laiks,
- aknu (hepatīts) vai žultspūšļa pietūkšana, 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 nosprostošanās zarnās, sāpes vēderā vai vēdergrauzes,
- aizkuņģa dziedzera pietūkums (pankreatīts),
- sēnīšu infekcijas, piemēram, rauga sēnīšu infekcija vai nagu sēnīšinfekcija,

- plaušu darbības traucējumi (piemēram, tūska),
- šķidrums telpā ap plaušām (izsvīdums pleirā),
- elpceļu sašaurināšanās plaušās, kas apgrūtina elpošanu,
- plaušu glotādas 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 (vairumam pacientu ķermeņa masas pieaugums bija mazs).

Reti (var skart 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 slimība, kas izraisa ādas un acu dzelti,
- patoloģiska audu palielināšanās vai augšana,
- smaga alerģiska reakcija, kas var izraisīt samaņas zudumu un var būt dzīvībai bīstama (anafilaktiskais šoks),
- sīko asinsvadu iekaisums (vaskulīts),
- imūnsistēmas traucējumi, kas var ietekmēt plaušas, ādu un limfmezglus (piemēram, sarkoidoze),
- imūnsistēmas šūnu sakopojumi iekaisuma reakcijas dēļ (granulomatozi bojājumi),
- intereses un emociju zudums,
- nopietnas ādas saslimšanas, piemēram, toksiska epidermālā nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms un akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze,
- citas ādas slimības, piemēram, *erythema multiforme*, lihenoidās reakcijas (niezoši sārti-purpursarkani ādas izsitumi un/vai diegveida baltas un pelēkas līnijas uz glotādām), 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, ieskaitot 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 purpurkrāsas plankumi, kurus rada asiņošana zem ādas,
- normai neatbilstošs asins proteīna, tā sauktā “komplementa faktora” līmenis. Komplementa faktors ir imūnsistēmas daļa.

Nav zināmi (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 dzīvas vakcīnas lietošanas, jo imūnsistēma ir novājināta.

Papildu blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Bērniem, kuri lietoja infliksimabu Krona slimības terapijā, novēroja dažas atšķirības blakusparādībās, salīdzinot ar pieaugušajiem, kuri lietoja infliksimabu Krona slimības terapijā.

Blakusparādības, kuras bērniem novēroja biežāk, bija: mazs sarkano asins šūnu skaits (anēmija), asinis izkārnījumos, samazināts kopējais balto asins šūnu skaits (leikopēnija), apsārtums vai piesarkums (pietvīkums), vīrusu infekcijas, zems balto asins šūnu, kuras cīnās ar infekciju, skaits (neitropēnija), kaulu lūzumi, elpošanas ceļu bakteriāla infekcija un alerģiskas reakcijas.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

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 Zessly

Parasti Zessly uzglabās veselības aprūpes speciālisti. Ja Jums nepieciešama informācija par uzglabāšanu, tā ir šāda:

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietojiet 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 30 °C, uzglabājot ne ilgāk par vienreizēju 6 mēnešu ilgu laika periodu, bet ne ilgāk kā pēc sākotnējā derīguma termiņa beigām. 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 Zessly sagatavošanas infūzijai ieteicams to izlietot, cik drīz iespējams (3 stundu laikā). Tomēr, ja šķīdums ir pagatavots aseptiskos apstākļos, to var glabāt ledusskapī 2–8 °C temperatūrā 24 stundas.
- Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka tās ir mainījušas krāsu vai ir redzamas daļiņas.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Zessly satur

- Aktīvā viela ir infliksimabs. Katrs flakons satur 100 mg infliksimaba. Pēc šķīdināšanas katrs ml satur 10 mg infliksimaba.
- Citas sastāvdaļas ir dinātrijs sukcināta heksahidrāts, dzintarskābe, saharoze, polisorbāts 80 (skatīt 2. punktu).

Zessly ārējais izskats un iepakojums

Zessly ir pieejams stikla flakonā pulvera infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai veidā (pulveris koncentrātam). Balts pulveris.

Zessly ir pieejams pa 1, 2, 3, 4 vai 5 flakoniem iepakojumā. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austrija

Ražotājs

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austrija

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

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

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

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

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

Latvija

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

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

Portugal

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

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Ar infliksimabu ārstētiem pacientiem jāizsniedz pacienta atgādinājuma kartīte.

Lietošanas instrukcija – uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt pie 2 °C–8 °C.

- Zessly var uzglabāt temperatūrā līdz 30 °C, uzglabājot ne ilgāk par vienreizēju 6 mēnešus ilgu laika periodu, bet kas nedrīkst pārsniegt uz kastītes norādīto derīguma termiņu. Jaunajam derīguma termiņam jābūt uzrakstītam uz kastītes. Pēc izņemšanas no ledusskapja, Zessly nedrīkst ievietot atpakaļ ledusskapī.

Norādījumi par lietošanu un rīkošanos – sagatavošana, atšķaidīšana un ievadīšana

Lai uzlabotu bioloģiskas izcelsmes zāļu izsekojamību, precīzi jāfiksē ievadīto zāļu tirdzniecības nosaukums un sērijas numurs.

1. Aprēķiniet devu un nepieciešamo Zessly flakonu skaitu. Katrā Zessly flakonā ir 100 mg infliksimaba. Aprēķiniet kopējo nepieciešamo sagatavojamā Zessly šķīduma tilpumu.
2. Katra Zessly flakona saturu sagatavojiet ar 10 ml ūdens injekcijām aseptiskos apstākļos, izmantojot šļirci ar 21. izmēra (0,8 mm) vai tievāku adatu. Noņemiet no flakona vāciņu un notīriet virsmu ar 70% spirta salveti. Caur gumijas korķīša centru ieduriet šļirces adatu flakonā un virziet injekciju ūdens strūklu pret flakona stikla sienu. Viegli pavirpiniet flakonu, lai liofilizētais pulveris izšķīst. Izvairieties no ilgstošas vai enerģiskas kratīšanas. NEKRATIET. Parasti šķīdums sagatavošanas laikā putojas. Atstājiet šķīdumu uz 5 minūtēm. Pārbaudiet, vai šķīdums ir bezkrāsains, vai viegli brūns un opalescējošs. Šķīdumā var veidoties dažas smalkas caurspīdīgas daļiņas, jo infliksimabs ir proteīns. Nelietojiet šķīdumu, ja redzamas duļķainas daļiņas, mainījusies krāsa vai redzamas svešas daļiņas.
3. Atšķaidiet kopējo izšķīdinātā Zessly šķīduma devu līdz 250 ml ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām. Neatšķaidiet sagatavoto Zessly šķīdumu ar citiem šķīdinātājiem. Atšķaidīt var, atvelkot atšķaidītajam Zessly tilpumam atbilstošu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām tilpumu no 250 ml stikla pudeles vai infūziju maisiņa. Lēnām ievadiet kopējo atšķaidītā Zessly šķīduma tilpumu 250 ml infūziju pudelē vai maisiņā. Lēnām samaisiet.
4. Infūzijas šķīdumu ievadiet laika periodā, kas nav īsāks par ieteikto infūzijas laiku. Lietojiet tikai sterilu, nepirogēnu, 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 šķīdināšanas vai atšķaidīšanas. Sagatavojot un atšķaidot aseptiskos apstākļos, Zessly infūziju šķīdumu var izlietot 24 stundās, ja tas uzglabāts temperatūrā 2 °C–8 °C. Neglabājiet neizlietoto infūziju šķīduma daļu atkārtotai lietošanai.
5. Nav veikti fizikālās un bioķīmiskās saderības pētījumi, lai novērtētu Zessly lietošanu vienlaicīgus ar citiem līdzekļiem. Neievadiet Zessly infūzijas veidā vienā intravenozā sistēmā ar citiem līdzekļiem.
6. Pirms lietošanas Zessly vizuāli pārbaudiet, vai nav redzamas cietas daļiņas un mainījusies krāsa. Nelietojiet, ja redzamas opalescējošas daļiņas, krāsas maiņa vai svešas daļiņas.
7. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.