

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zessly 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 100 mg ta' infliximab. Infliximab huwa antikorp monoklonali IgG1 kimeriku tal-bniedem-ġrieden magħmul f'ċelluli tal-Ovarju tal-Hamster Ċiniż (CHO - *Chinese Hamster Ovary*) b'teknoloġija ta' DNA rikombinata. Wara r-rikostituzzjoni, kull millilitru jkun fih 10 mg ta' infliximab.

Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal konċentrat)

It-trab huwa pellit bajda mnixfa bil-friża.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Artrite rewmatojde

Zessly, flimkien ma' methotrexate, huwa indikat għat-tnaqqis fis-sinjali u s-sintomi kif ukoll għat-titjib fil-funzjoni fiżika :

- f'pazjenti adulti b'marda attiva meta r-rispons għal mediċini kontra r-rewmatismu li jbiddu l-mard (DMARDs), inkluż methotrexate, ma jkunx adegwat.
- f'pazjenti adulti b'mard sever, attiv u li qed javanza li ma kienx ikkurat qabel b'methotrexate jew DMARD's oħrajn.

F'dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti, intwera tnaqqis fir-rata ta' avvanz tal-ħsara fil-ġogi, hekk kif imkejla permezz ta' X-ray, (ara sezzjoni 5.1).

Marda ta' Crohn fl-adulti

Zessly huwa indikat għal:

- kura tal-marda ta' Crohn attiva b'mod moderat sa qawwi, f'pazjenti adulti li ma kellhomx rispons minkejja kors shih u adegwat ta' terapija b'kortikosteroidi u/jew immunosoppressant; jew li ma jittollerawx jew ma jistgħux jingħataw dawn it-terapiji għal raġunijiet mediċi.
- kura tal-marda ta' Crohn attiva fistulizzanti, f'pazjenti adulti li ma kellhomx rispons minkejja kors shih u adegwat ta' terapija b'kura konvenzjonali (li tinkludi antibijotiċi, tneħħija ta' likwidu u terapija immunosoppressiva).

Marda ta' Crohn fit-tfal

Zessly jintuża għal kura tal-marda ta' Crohn attiva, severa, fi tfal u adoloxxenti ta' etajiet bejn 6 sa 17-il sena, li ma kellhomx rispons għat-terapija konvenzjonali inklużi kortikosteroidi, immunomodulator u terapija ta' nutrizzjoni primarja, jew li huma intolleranti jew għandhom kontra-indikazzjonijiet għal dawn it-tipi ta' terapiji. Infliximab ġie studjat biss f'kombinazzjoni ma' terapija konvenzjonali immunosoppressiva.

Kolite ulċerattiva

Zessly huwa indikat għall-kura ta' kolite ulċerattiva attiva minn moderata sa severa f'pazjenti adulti li ma kellhomx rispons adegwat għat-terapija konvenzjonali, inkluż kortikosteroidi u 6-mercaptopurine (6-MP) jew azathioprine (AZA), jew li huma intolleranti għal jew għandhom kontra-indikazzjonijiet mediċi għal terapiji bħal dawn.

Kolite ulċerattiva fit-tfal

Zessly huwa indikat għall-kura ta' kolite ulċerattiva attiva hafna, fi tfal u adolexxenti li għandhom minn 6 sa 17-il sena, li kellhom rispons mhux adegwat għal terapija konvenzjonali inkluż kortikosteroidi u 6-MP jew AZA, jew li huma intolleranti għal jew għandhom kontra-indikazzjonijiet mediċi għal terapiji bħal dawn.

Ankylosing spondylitis

Zessly huwa indikat għall-kura ta' ankylosing spondylitis attiva, severa, f'pazjenti adulti li ma kellhomx rispons adegwat għal terapija konvenzjonali.

Artrite psorijatika

Zessly huwa indikat għall-kura ta' artrite psorijatika attiva u li tkun qed tavvanza f'pazjenti adulti meta r-rispons għal terapija DMARD ma jkunx adegwat.

Zessly għandu jingħata:

- flimkien ma' methotrexate
- jew wahdu f'pazjenti li juru intolleranza għal methotrexate jew li għalihom methotrexate huwa kontra-indikat.

Infliximab intwera li jtejjeb il-funzjoni fiżika f'pazjenti b'artrite psorijatika, u li jnaqqas ir-rata li bih tavvanza l-ħsara periferali fil-ġogi hekk kif imkejlja bl-X-ray f'pazjenti b'sottotipi poliartikulari simmetriċi tal-marda (ara sezzjoni 5.1).

Psorjasi

Zessly huwa indikat għall-kura għal psorjasi tal-plakka minn moderata sa severa f'pazjenti adulti li ma jkunux urew rispons għal, jew li huma kontra-indikati għal, jew li huma intolleranti għal terapija sistemika oħra li tinkludi ciclosporin, methotrexate jew PUVA (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Zessly għandha tibda u tkun issorveljata minn tobba kkwalifikati b'esperjenza tad-dijanżosi u l-kura ta' artrite reumatojde, mard infjammatorju tal-musrana, ankylosing spondylitis, artrite psorijatika jew psorjasi. Zessly għandu jingħata minn ġol-vina. Infużjonijiet b'Zessly għandhom jingħataw minn professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa mharrġa sabiex ikunu kapaċi jgħarfu kwalunkwe problema relatata mal-infużjoni. Pazjenti kkurati b'Zessly għandhom jingħataw il-fuljett ta' tagħrif u l-kartuna biex tfakkar lill-pazjent.

Waqf il-kura b'Zessly, għandu jsir l-aħjar użu ta' terapiji oħra li qed jingħataw fl-istess hin, eż. kortikosteroidi u immunosoppressivi,

Požoloġġja

Adulti (≥ 18-il sena)

Artrite rewmatojde

3 mg/kg mogħtija bħala infużjoni ġol-vina segwiti minn dozi tal-infużjoni addizzjonali ta' 3 mg/kg f'gimghat 2 u 6 wara l-ewwel infużjoni, imbagħad, minn hemm 'il quddiem kull 8 gimghat.

Zessly għandu jingħata flimkien ma' methotrexate.

It-tagħrif disponibbli jissuggerixxi li r-rispons kliniku ssoltu jseħh sat-tnax-il ġimgha tal-kura. Jekk pazjent ma jkollux rispons adegwat jew ma jkollux rispons wara dan il-perjodu, jista' jiġi kkunsidrat li tiżdiedlu d-doża bil-mod il-mod b'madwar 1.5 mg/kg, sa massimu ta' 7.5 mg/kg kull 8 ġimghat. Inkella, jista' jiġi kkunsidrat li jingħataw 3 mg/kg għal mhux aktar spiss minn kull 4 ġimghat. Jekk jinkiseb rispons adegwat, il-pazjenti għandhom jitkomplew fuq id-doża magħżula jew frekwenza ta' doża. Wiehed għandu jerġa' jikkunsidra sewwa mill-ġdid jekk għandhiex titkompla t-terapija f'pazjenti li ma wrew l-ebda evidenza ta' benefiċċju terapewtiku fl-ewwel tnax-il ġimgha ta' kura wara li tkun giet aġġustata d-doża.

Il-marda ta' Crohn attiva minn moderata sa severa

5 mg/kg mogħtija bħala infużjoni għal ġol-vina segwita minn infużjoni ohra ta' 5 mg/kg ġimagħtejn wara l-ewwel infużjoni. Jekk il-pazjent ma jkollux rispons wara 2 dozi, m'għandhiex tingħata aktar kura b'infliximab. Tagħrif disponibbli mhuwiex favur li titkompla l-kura b'infliximab f'pazjenti li ma jurux rispons fi żmien 6 ġimghat immedjatament infużjoni.

F'pazjenti li juru rispons, strateġiji alternattivi ta' kif għandha titkompla l-kura huma:

- Manteniment: Infużjoni addizzjonali ta' 5 mg/kg sitt ġimghat wara l-ewwel doża, segwita minn infużjonijiet kull 8 ġimghat jew
- Għoti mill-ġdid: Infużjoni ta' 5 mg/kg jekk is-sinjali u s-sintomi tal-marda jerġgħu jitfaċċaw (ara 'Għoti mill-ġdid' hawn taht u sezzjoni 4.4).

Għalkemm dejta komparattiva hi nieqsa, dejta limitata f'pazjenti li fil-bidu kellhom rispons għal 5 mg/kg iżda tilfu r-rispons tindika li xi pazjenti jistgħu jiksibu mill-ġdid ir-rispons b'zieda gradwali tad-doża (ara sezzjoni 5.1). It-tkomplija tal-kura għandha terġa' tiġi kkunsidrata bir-reqqa f'pazjenti li ma juru l-ebda evidenza ta' benefiċċju wara li tiġi aġġustata d-doża.

Il-marda ta' Crohn attiva u fistulizzanti

5 mg/kg mogħtija bħala infużjoni minn ġol-vina għandha tissokta b'infużjonijiet addizzjonali ta' 5 mg/kg ġimagħtejn u sitt ġimghat wara l-ewwel infużjoni. Jekk il-pazjent ma jurix rispons wara tliet dozi, m'għandhiex tingħata kura addizzjonali b'infliximab.

F'pazjenti li juru rispons, strateġiji alternattivi ta' kif għandha titkompla l-kura huma:

- Manteniment: Infużjonijiet ohra ta' 5 mg/kg kull 8 ġimghat jew
- Għoti mill-ġdid: Infużjoni ta' 5 mg/kg jekk is-sinjali u s-sintomi tal-marda jerġgħu jitfaċċaw, imbagħad infużjonijiet ta' 5 mg/kg kull 8 ġimghat (ara 'Għoti mill-ġdid' hawn taht u sezzjoni 4.4)

Għalkemm dejta komparattiva hi nieqsa, dejta limitata f'pazjenti li fil-bidu kellhom rispons għal 5 mg/kg iżda tilfu r-rispons tindika li xi pazjenti jistgħu jiksibu mill-ġdid ir-rispons b'zieda gradwali tad-doża (ara sezzjoni 5.1). It-tkomplija tal-kura għandha terġa' tiġi kkunsidrata bil-kawtela f'pazjenti li ma juru l-ebda indikazzjoni ta' benefiċċju wara li tiġi aġġustata d-doża.

Fil-marda ta' Crohn, l-esperjenza meta l-medicina terġa tinghata mill-ġdid jekk is-sinjali u s-sintomi jergħu jitfaċċaw hija limitata u hemm nuqqas ta' dejta komparattiva dwar il-benefiċċji u r-riskji tal-istrateġiji alternattivi ta' kif titkompla t-terapija.

Kolite ulċerattiva

5 mg/kg mogħtija bħala infużjoni għal ġol-vina segwit b'infużjonijiet addizzjonali ta' dozi ta' 5 mg/kg wara ġimagħtejn u 6 ġimġhat mill-ewwel infużjoni, imbagħad minn hemm 'il quddiem kull 8 ġimġhat.

Tagħrif disponibbli jissuggerixxi li r-rispons kliniku normalment jinkiseb fi żmien l-14-il ġimġha ta' kura, i.e. tliet dozi. It-tkomplija tat-terapija għandha terġa tiġi kkunsidrata mill-ġdid bir-reqqa f'dawk il-pazjenti li ma juru l-ebda evidenza ta' benefiċċju terapewtiku f'dan il-perjodu ta' żmien.

Ankylosing spondylitis

5 mg/kg mogħtija bħala infużjoni ġol-vina, segwita minn infużjonijiet addizzjonali ta' dozi ta' 5 mg/kg wara ġimagħtejn u 6 ġimġhat wara l-ewwel infużjoni, imbagħad minn kull 6 sa 8 ġimġhat. Jekk pazjent ma jurix rispons mas-6 ġimġha (i.e. wara 2 dozi), il-kura b'infliximab m'għandux jitkompla.

Artrite psorijatika

5 mg/kg mogħtija bħala infużjoni għal ġol-vina segwita minn infużjonijiet addizzjonali ta' dozi ta' 5 mg/kg wara ġimagħtejn u 6 ġimġhat wara l-ewwel infużjoni, imbagħad minn hemm 'il quddiem kull 8 ġimġhat.

Psorjasi

5 mg/kg mogħtija bħala infużjoni għal ġol-vina segwit b'infużjonijiet addizzjonali ta' dozi ta' 5 mg/kg wara ġimagħtejn u ma' 6 ġimġhat wara l-ewwel infużjoni, imbagħad minn hemm 'il quddiem kull 8 ġimġhat. Jekk pazjent ma juri l-ebda rispons wara 14-il ġimġha (i.e. wara 4 dozi), m'għandha tinghata l-ebda kura addizzjonali b'infliximab.

L-ġhoti mill-ġdid għall-marda ta' Crohn u l-artrite rewmatojde

Jekk is-sinjali u s-sintomi tal-marda jergħu jitfaċċaw, Zessly jista' jerga' jinghata sa 16-il ġimġha wara l-aħħar infużjoni. Fi studji kliniċi, reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li damu ma sehħew ma kinux komuni u sehħew wara intervalli mingħajr l-użu ta' infliximab ta' anqas minn sena (ara sezzjoni 4.4 u 4.8). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' meta jerga' jinghata wara intervall mingħajr infliximab ta' iktar minn 16-il ġimġha ma kinux stabbiliti. Dan japplika kemm għall-pazjenti bil-marda ta' Crohn kif ukoll għall-pazjenti bl-artrite rewmatojde.

L-ġhoti mill-ġdid għal kolite ulċerattiva

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-ġhoti mill-ġdid, hlief meta tinghata kull 8 ġimġhat, ma kinux stabbiliti (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

L-ġhoti mill-ġdid għal ankylosing spondylitis

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-ġhoti mill-ġdid, hlief meta tinghata kull 6 sa 8 ġimġhat, ma kinux stabbiliti (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

L-ġhoti mill-ġdid għal artrite psorijatika

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-ġhoti mill-ġdid, hlief meta tinghata kull 8 ġimġhat, ma kinux stabbiliti (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

L-ghoti mill-ġdid għal psorjasi

Esperjenza limitata bl-ghoti mill-ġdid ta' doża wahda ta' infliximab għal psorjasi wara intervall ta' 20 ġimgħa jindika tnaqqis fl-effikaċja u inċidenza oġġla ta' reazzjonijiet għall-infużjoni minn hfiel sa moderati meta mqabbla mal-kors tal-bidu tal-induzzjoni (ara sezzjoni 5.1).

Esperjenza limitata mill-kura mill-ġdid wara li hraxet il-marda permezz ta' kors ta' induzzjoni mill-ġdid tissuġġerixxi inċidenza oġġla ta' reazzjonijiet tal-infużjoni, inkluzi wħud serji, meta mqabbla ma' kura ta' manteniment li tingħata kull 8 ġimgħat (ara sezzjoni 4.8).

Indikazzjonijiet kontra l-ghoti mill-ġdid

F'każ li t-terapija ta' manteniment titwaqqaf, u jkun hemm bżonn li l-kura terġa tinbeda mill-ġdid, l-użu ta' kors ta' induzzjoni mill-ġdid mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.8). F'din is-sitwazzjoni, Zessly għandu jerġa jinbeda bħala doża wahda segwit mir-rakkomandazzjonijiet tad-doża ta' manteniment deskritti hawn fuq.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Studji speċifiċi ta' infliximab f'pazjenti anzjani ma sarux. Ma dehrux differenzi kbar fit-tnehhija jew volum ta' distribuzzjoni relatati mal-età jew volum ta' distribuzzjoni fi studji kliniċi. M'hemmx bżonn ta' tibdil tad-doża (ara sezzjoni 5.2). Għal aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' infliximab f'pazjenti anzjani (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Indeboliment tal-kliwi u/jew tal-fwied

Infliximab ma ġiex studjat f'dawn il-popolazzjonijiet ta' pazjenti. Ma jistghu jingħataw l-ebda rakkomandazzjonijiet dwar id-doża (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Marda ta' Crohn (6 sa 17-il sena)

5 mg/kg mogħtija bħala infużjoni għal ġol-vini segwita minn doži ta' infużjoni addizzjonali ta' 5 mg/kg wara 2 u 6 ġimgħat wara l-ewwel infużjoni, imbagħad kull 8 ġimgħat minn hemm 'il quddiem. Tagħrif disponibbli ma jindikax li jkun jaqbel li titkompla l-kura b'infliximab fi tfal u adoloxxenti li ma jkollhomx rispons fl-ewwel 10 ġimgħat ta' kura (ara sezzjoni 5.1).

Xi pazjenti għandhom mnejn jeħtieġu intervall iqsar bejn id-doži sabiex jinżamm benefiċċju kliniku, filwaqt li għal oħrajn, intervall itwal bejn id-doži jista' jkun biżżejjed. Pazjenti li kellhom l-intervall ta' bejn id-doži mnaqqas għal inqas minn 8 ġimgħat jistghu jkunu f'riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi. Tkomplija tat-terapija b'intervall imqassar għandha tiġi kkunsidrata b'attenzjoni f'dawk il-pazjenti li ma juru l-ebda xhieda ta' benefiċċju terapewtiku addizzjonali wara tibdil fl-intervall ta' bejn id-doži.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' infliximab ma ġewx studjati fi tfal taħt is-6 snin bil-marda ta' Crohn. Dejta farmakokinetika disponibbli hi deskritta fis-sezzjoni 5.2 imma l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija ma tista' tingħata fi tfal li għandhom inqas minn 6 snin.

Kolite ulerattiva (6 snin sa 17-il sena)

5 mg/kg mogħtija bħala infużjoni fil-vini segwita minn doži oħra ta' infużjoni ta' 5 mg/kg f'ġimgħa 2 u 6 wara l-ewwel infużjoni, u minn hemm 'il quddiem kull 8 ġimgħat. Dejta disponibbli ma ssostnix aktar kura b'infliximab f'pazjenti pedjatriċi li ma jkollhomx rispons fl-ewwel 8 ġimgħat ta' kura (ara sezzjoni 5.1).

Is-sigurtà u effikaċja ta' infliximab ma ġewx studjati fi tfal taht is-6 snin b'kolite ulċerattiva. Dejta farmakokinetika disponibbli hi deskritta fis-sezzjoni 5.2 imma l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija ma tista' tinghata fi tfal li għandhom inqas minn 6 snin.

Psorjasi

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' infliximab fit-tfal u adoloxxenti iżgħar minn 18-il sena għall-indikazzjoni tal-psorjasi ma ġewx determinati s'issa. Data disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Artrite idjopatika ġuvenili, artrite psorijatika u ankylosing spondylitis

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' infliximab fit-tfal u adoloxxenti iżgħar minn 18-il sena għall-indikazzjoni tal-artrite idjopatika ġuvenili, artrite psorijatika u ankylosing spondylitis ma ġewx determinati s'issa. Data disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Artrite rewmatojde ġuvenili

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' infliximab fit-tfal u adoloxxenti iżgħar minn 18-il sena għall-indikazzjoni tal-artrite rewmatojde ġuvenili ma ġewx determinati s'issa. Data disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jinghata

Zessly għandu jinghata minn gol-vina fuq perjodu ta' saghtejn. Il-pazjenti kollha li jinghataw Zessly għandhom jiġu osservati għal mill-anqas siegħa sa saghtejn wara l-infużjoni għal reazzjonijiet akuti marbuta mal-infużjoni. Apparat ta' emerġenza, bħal adrenaline, antiistaminiċi, kortikosteroidi u passaġġ tan-nifs artifiċjali għandhom ikunu disponibbli. Il-pazjenti jistgħu jiġu kkurati minn qabel b'pereżempju antiistamin, hydrocortisone u/jew paracetamol u r-rata tal-infużjoni tista' ssir aktar bil-mod sabiex jitnaqqas ir-riskju għal reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni speċjalment jekk ikunu seħhew reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni qabel (ara sezzjoni 4.4).

Infużjonijiet imqassra fost l-indikazzjonijiet tal-adulti

F'pazjenti magħżula b'attenzjoni li ttolleraw mill-anqas 3 infużjonijiet inizjali ta' saghtejn ta' Zessly (fażi ta' induzzjoni) u qed jirċievu terapija ta' manteniment, wieħed jista' jikkunsidra għoti ta' infużjonijiet sussegwenti fuq perjodu ta' mhux anqas minn siegħa. Jekk issehh reazzjoni għall-infużjoni b'rabta ma' infużjoni mqassra, tista' tiġi kkunsidrata rata tal-infużjoni aktar bil-mod għal infużjonijiet fil-futur jekk il-kura tkun se titkompla. Infużjonijiet mqassra b'dożi ta' > 6 mg/kg ma ġewx studjati (ara sezzjoni 4.8).

Għall-preparazzjoni u istruzzjonijiet dwar l-għoti, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għall-proteini oħra li joriġinaw mill-ġrieden, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti b'tuberkulozi jew infezzjonijiet oħra qawwija bħal sepsis, qradijiet u infezzjonijiet opportunistiċi (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'insuffiċjenza tal-qalb moderata jew serja ħafna (NYHA klassi III/IV) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati..

Reazzjonijiet tal-infużjoni u sensitività eċċessiva

Infliximab kien assoċjat ma' reazzjonijiet akuti relatati mal-infużjoni li jinkludu xokk anafilattiku u reazzjoni ta' sensitività eċċessiva li ddum ma ssehh (ara sezzjoni 4.8).

Reazzjonijiet akuti tal-infużjoni jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi li jistgħu jiżviluppaw waqt (f'sekondi) jew ftit sigħat wara l-infużjoni. Jekk reazzjonijiet akuti tal-infużjoni jsehhu, l-infużjoni għandha titwaqqaf immedjatement. Tagħmir tal-emergenza, bħal adrenaline, anti-istaminiċi, kortikosteroidi u passaġġ tan-nifs artifiċjali għandhom ikunu disponibbli. Pazjenti jistgħu jingħataw kura minn qabel, eż. b'anti-istamina, hydrocortisone u/jew paracetamol biex ikunu evitati effetti ħfief u għal żmien qasir.

Antikorpi għal infliximab jistgħu jiżviluppaw u dawn kienu assoċjati ma' zieda fil-frekwenza tar-reazzjonijiet tal-infużjoni. Proporzjon żgħir tar-reazzjonijiet tal-infużjoni kien ta' reazzjonijiet allergiċi serji. Kienet ukoll osservata assoċjazzjoni bejn l-iżvilupp ta' antikorpi għal infliximab u tnaqqis fid-dewmien tar-rispons. Meta immunomodulatori ngħataw fl-istess hin, dan gie assoċjat ma' inċidenza inqas ta' antikorpi għal infliximab u r-reazzjonijiet tal-infużjoni kienu anqas frekwenti. L-effett ta' terapija b'immunomodulatori mogħtija fl-istess hin kien akbar f'pazjenti kkurati b'mod episodiku milli f'pazjenti li ngħataw terapija ta' manteniment. Pazjenti li jwaqqfu l-immunosoppressivi qabel jew waqt il-kura b'infliximab għandhom riskju akbar li jiżviluppaw dawn l-antikorpi. Antikorpi għal infliximab mhux dejjem jistgħu jkunu jitkejlu fil-kampjuni tas-serum. Jekk isehhu reazzjonijiet serji, għandu jingħataw kura sintomatiku u m'għandhomx jingħataw iktar infużjonijiet ta' Zessly (ara sezzjoni 4.8).

Fi studji kliniċi, reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva li ddum ma ssehh kienu rrappurtati. Tagħrif disponibbli jindika zieda fir-riskju għal sensitività eċċessiva li ddum ma ssehh ma' zieda fl-intervall mingħajr infliximab. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu parir mediku immedjatement jekk ikollhom xi reazzjoni avversa li ddum ma ssehh (ara sezzjoni 4.8). Jekk pazjenti jerġghu jiġu kkurati wara żmien twil, għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' sensitività eċċessiva li ddum ma ssehh.

Infezzjonijiet

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal infezzjonijiet li jinkludu tuberkużi qabel, waqt jew wara kura b'Zessly. Peress li t-tnehhija ta' infliximab tista' ddum sa sitt xhur, il-monitoraġġ għandu jitkompla matul dan il-perjodu. Aktar kura b'Zessly m'għandhiex tingħataw jekk il-pazjent jiżviluppa infezzjoni serja jew sepsis.

Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiġi kkunsidrat l-użu ta' Zessly f'pazjenti b'infezzjoni kronika jew storja medika ta' infezzjonijiet rikorrenti, inkluż l-użu fl-istess hin ta' terapija immunsoppressiva. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir dwar, u jevitaw l-esponiment għall-fatturi potenzali ta' riskju għal infezzjonijiet kif jixraq.

Fattur alfa tan-necrozi tat-tumur (TNF α) jikkontrolla l-infjammazzjoni u jimmodula ir-rispons immuni taċ-ċelluli. Tagħrif sperimentali juri li TNF α huwa essenzjali biex jitnehhew infezzjonijiet intraċċellulari.

Esperjenza klinika turi li d-difiża tal-*host* kontra l-infezzjonijiet tiġi kompromessa f'xi pazjenti li jingħataw infliximab.

Wiehed irid jinnota li s-soppressjoni ta' TNF_{α} tista' wkoll taħbi sintomi ta' infezzjoni bħad-deni. Ir-rikonoxximent minn kmieni ta' preżentazzjonijiet kliniċi mhux tipiċi ta' infezzjonijiet serji u ta' preżentazzjoni klinika tipika ta' infezzjonijiet rari u mhux tas-soltu huwa kritiku sabiex jitnaqqsu d-dewmien tad-dijanjożi u l-kura.

Pazjenti li qed jiehdu imblokkaturi ta' TNF huma aktar suxxettibbli għal infezzjonijiet serji.

Tuberkulozi, infezzjonijiet ta' batterji, li jinkludu sepsis u pulmonite, infezzjonijiet invażivi fungali, virali, u infezzjonijiet opportunistiċi oħra, ġew osservati f'pazjenti li ngħataw infliximab. Uħud minn dawn l-infezzjonijiet kienu fatali; l-infezzjonijiet opportunistiċi li kienu irrappurtati l-aktar frekwenti b'rata ta' mortalità > 5% jinkludu pnemoċistożi, kandidijasi, listerjożi u aspergillożi.

Pazjenti li jiżviluppaw infezzjoni ġdida waqt li jkunu qed jiehdu kura b'Zessly, għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib u tittiehdilhom evalwazzjoni dijanjostika kompleta. L-ġhoti ta' Zessly għandu jitwaqqaf jekk pazjent jiżviluppa infezzjoni ġdida serja jew sepsis, u għandha tinbeda terapija adattata kontra l-mikrobi jew kontra l-fungi sakemm l-infezzjoni tkun ikkontrollata.

Tuberkulozi

Kien hemm rapporti ta' tuberkulozi attiva f'pazjenti li kienu qed jirċievu infliximab. Ta' min jinnota li fil-maġġoranza ta' dawn ir-rapporti it-tuberkulozi kienet ekstra-pulmonari, u tfaċċat bħala marda lokalizzata jew mifruxa.

Qabel ma jibdw il-kura b'Zessly, il-pazjenti kollha għandhom ikunu evalwati għat-tuberkulozi kemm attiva kif ukoll mhux attiva ('*mohbija*'). Dan l-evalwazzjoni għandha tinkludi l-istorja medika fid-dettall flimkien mal-istorja medika personali ta' tuberkulozi jew kuntatt li seta' kien hemm ma' tuberkulozi u terapija immunosoppressiva qabel u/jew fil-preżent. Screening tests adattati (eż. test tal-ġilda bit-tuberkulin, X-ray tas-sider u/jew Assaġġ tar-Rilaxx tal-Interferon Gamma) għandhom isiru fuq il-pazjenti kollha (rakkomandazzjonijiet lokali jistgħu jkunu applikati). Huwa rakkomandat illi meta dawn it-testijiet isiru jitnizzlu fuq il-kartuna biex tfakkar lill-pazjent. Min jordnhom għandu jzomm f'moħħu r-riskju li r-riżultati tat-test tal-ġilda bit-tuberkulin jistgħu jkunu negattivi foloz, l-aktar f'pazjenti li huma morda hafna jew immunosoppressi.

Jekk issir dijanjożi ta' tuberkulozi attiva, it-terapija b'Zessly m'għandiex tinbeda (ara sezzjoni 4.3).

Jekk ikun maħsub li hemm tuberkulozi mohbija, tabib espert fil-kura tat-tuberkulozi għandu jiġi konsultat. Fis-sitwazzjonijiet kollha deskritti hawn taħt, il-bilanċ bejn il-benefiċċju/riskju tat-terapija b'Zessly għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa.

Jekk issir dijanjożi ta' tuberkulozi mhux attiva ('*mohbija*') terapija kontra t-tuberkulozi mohbija għandha tinbeda b'terapija kontra t-tuberkulozi qabel ma' jinbeda Zessly, u skont ir-rakkomandazzjonijiet lokali.

Pazjenti li għandhom hafna fatturi ta riskju jew fatturi ta' riskju sinifikanti għal tuberkulozi u jkollhom test negattiv għal tuberkulozi mohbija, terapija kontra t-tuberkulozi għandha tiġi kkunsidrata qabel ma jinbeda Zessly.

L-użu ta' terapija kontra t-tuberkulozi għandha tiġi kkunsidrata wkoll qabel jinbeda Zessly f'pazjenti bi storja medika ta' tuberkulozi mohbija jew attiva li għalihom ma jistax ikun ikkonfermat jekk hadux kors xieraq.

Xi kazijiet ta' tuberkulozi attiva kienu rrappurtati f'pazjenti kkurati b'infliximab waqt u wara l-kura għal tuberkulozi mohbija.

Il-pazjenti kollha għandhom ikunu infurmati sabiex ifittxu parir mediku jekk is-sinjali/sintomi jindikaw tuberkulozi (eż sogħla persistenti, joghħbu/jitilfu l-piż, deni hafif) jidhru waqt jew wara l-kura b'Zessly.

Mard invażiv fungali

F'pazjenti kkurati b'Zessly, infezzjoni invażiva ta' fungu bhal aspergillozi, kandidijasi, pnemoċistozi, istoplasmozi, kokkidjoidomikozi jew blastomikozi għandhom ikunu ssuspettati jekk jiżviluppaw mard sistemiku serju, u tabib espert fid-dijanżosi u kura ta' infezzjonijiet invażivi fungali għandu jiġi kkonsultat fi stadju bikri meta wiehed ikun qed jeżamina dawn il-pazjenti. Infezzjonijiet invażivi fungali jistgħu jitfaċċaw bħala mard mifruż aktar milli lokalizzat, u testijiet għall-antigen u għall-antikorp jistgħu jirriżultaw negattivi f'xi pazjenti li jkollhom infezzjoni attiva. Terapija empirika xierqa kontra l-fungu għandha tiġi kkunsidrata filwaqt li pjan dijanjostiku jkun qed jitwettagħ billi jiġi kkunsidrat kemm ir-riskju għal infezzjoni qawwija fungali kif ukoll r-riskji tat-terapija kontra l-fungu.

Għall-pazjenti li għexu jew ivvjaġġaw f'inhawi fejn infezzjonijiet invażivi fungali bhal istoplasmozi, kokkidjomikozi, jew blastomikozi huma endemiċi, il-benefiċċji u r-riskji tal-kura b'Zessly għandhom jiġu kkunsidrati bir-reqqa qabel ma tinbeda terapija b'Zessly.

Marda ta' Crohn fistulanti

Pazjenti bil-marda ta' Crohn li tkun fistulizzanti b'fistuli akuti li jdenno m'għandhomx jibdew terapija b'Zessly sakemm wiehed jeskludi s-sors ta' infezzjoni li jista' jkun hemm, b'mod speċifiku qrada (ara sezzjoni 4.3)

L-attivazzjoni mill-ġdid ta' epatite B (HBV)

L-attivazzjoni mill-ġdid ta' epatite B sehhet f'pazjenti li kienu qed jirċievu antagonist ta' TNF inkluż infliximab li jgħorru b'mod kroniku dan il-virus. Xi każijiet wasslu għall-mewt.

Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati għall-infezzjoni b'HBV qabel jibdew il-kura b'Zessly. Dawk il-pazjenti li jkollhom riżultat pożittiv għall-infezzjoni b'HBV, huwa rakkomandat li jikkonsultaw ma' tabib li jkun espert fil-kura ta' epatite B. Dawk li jgħorru HBV li jkollhom bżonn kura b'Zessly għandhom jinżammu taħt osservazzjoni mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni b'HBV attiva waqt it-terapija u għal hafna xhur wara li tintemm it-terapija. M'hemm dejta adegwata dwar il-kura ta' pazjenti li jgħorru HBV b'terapija antivirali flimkien ma' antagonist-TNF sabiex tiġi evitata l-attivazzjoni mill-ġdid tal-HBV. F'pazjenti li jiżviluppaw l-attivazzjoni mill-ġdid tal-HBV, Zessly għandu jitwaqqaf u terapija effettiva antivirali tinbeda flimkien ma' kura adattata ta' appoġġ.

Avvenimenti tal-fwied u tal-marrara

Każijiet ta' suffeġra u ta' epatite mhux infettiva, xi whud b'karatteristiċi ta' epatite awtoimmuni, ġew osservati waqt l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' infliximab. Sehħew każijiet iżolati ta' insuffiċjenza tal-fwied li wasslu għal trapjant tal-fwied jew mewt. Pazjenti li jkollhom sinjali jew sintomi ta' funzjoni hażina tal-fwied għandhom ikunu evalwati għall-evidenza ta' hsara fil-fwied. Jekk tiżviluppa suffeġra u/jew l-ALT joghla għal ≥ 5 darbiet tal-limitu ta' fuq tan-normal, Zessly għandu jitwaqqaf, u jsir stħarriġ bir-reqqa dwar l-anormalità.

Għoti fl-istess ħin ta' inibitur ta' TNF-alfa u anakinra

Ġew osservati infezzjonijiet serji u newtopenija waqt studji kliniċi bl-użu fl-istess ħin ta' anakinra ma' aġent ieħor li jimblokka TNF $_{\alpha}$, etanercept, u ma nkiseb l-ebda benefiċċju ieħor meta mqabbel ma' etanercept wahdu. Minhabba n-natura tar-reazzjonijiet avversi li ġew osservati bil-kombinazzjoni ta' etanercept u terapija b'anakinra, effetti tossiċi simili jistgħu jitfaċċaw meta anakinra jingħata flimkien ma' aġenti ohra li jimblokkaw TNF $_{\alpha}$. Għalhekk, il-kombinazzjoni ta' Zessly u anakinra mhijiex rakkomandata.

L-ghoti fl-istess hin mal-inibitur TNF-alpha u abatacept

Fi studji kliniċi l-ghoti fl-istess hin mal-antagonist-TNF u abatacept kienet assoċjata ma' riskju akbar ta' infezzjonijiet inklużi infezzjonijiet serji meta mqabbla ma' antagonisti-TNF wahidhom, minghajr zieda fil-benefiċċju kliniku. Il-kombinazzjoni ta' Zessly ma' abatacept mhux rakkomandata.

Għoti fl-istess waqt ma' sustanzi bijoloġiċi terapewtiċi oħra

M'hemmx informazzjoni biżżejjed dwar l-użu ta' infliximab fl-istess waqt ma' sustanzi bijoloġiċi terapewtiċi oħra li jintużaw biex jikkuraw l-istess kundizzjonijiet bħal infliximab. L-użu ta' infliximab fl-istess waqt ma dawn is-sustanzi bijoloġiċi mhuwiex irrakkomandat minhabba l-possibbiltà ta' zieda fir-riskju ta' infezzjoni, u interazzjonijiet farmakoloġiċi oħra potenzjali.

Meta jsir qlib bejn DMARDs bijoloġiċi

Għandu jkun hemm attenzjoni u l-pazjenti għandhom ikompli jiġu ssorveljati meta jsir qlib minn sustanza bijoloġika għal oħra, minhabba li l-attività bijoloġika komuni għat-tnejn tista' tkompli żżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi, inkluż infezzjoni.

Tilqim

Huwa rakkomandat li l-pazjenti, jekk ikun possibbli, jiġu aġġornati bit-tilqim kollu skont il-linji gwida attwali tat-tilqim qabel ma tinbeda t-terapija b'infliximab. Pazjenti fuq infliximab jistgħu jirċievu tilqim fl-istess waqt, hlief għal tilqim ħaj (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.6).

F'sottosett ta' 90 pazjent adult b'artrite rewmatojde mill-istudju 2 proporzjon simili ta' pazjenti f'kull grupp ta' trattament (methotrexate flimkien ma': placebo [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] jew 6 mg/kg infliximab [n = 46]) kellhom zieda effettiva doppja fit-titri għal vaċċin pnemokokkali polivalenti, li jindika li infliximab ma nterferixxiex mar-risponsi immuni tal-umuri indipendenti miċ-ċelluli T. Madankollu, studji mil-letteratura ppubblikata f'diversi indikazzjonijiet (eż. artrite rewmatika, psorjasi, marda ta' Crohn) jissuġġerixxu li tilqim mhux ħaj li wiehed jirċievi waqt trattament b'terapija kontra TNF, inkluż infliximab, jistgħu jisiltu rispons immuni aktar baxx milli f'pazjenti li ma jkunux qed jirċievu terapija kontra TNF.

Tilqim ħaj/sustanzi terapewtiċi infettivi

F'pazjenti li qed jirċievu terapija kontra TNF, hemm disponibbli tagħrif limitat dwar ir-rispons għat-tilqima b'vaċċini ħajjin jew fuq it-trasmissjoni sekondarja ta' infezzjoni mill-vaċċini ħajjin. L-użu ta' tilqim ħaj jista' jwassal għal infezzjonijiet kliniċi, inkluż infezzjonijiet mifruxa. L-ghoti fl-istess waqt ta' vaċċini ħajjin ma' Zessly mhux rakkomandat.

Esponiment tat-trabi *in utero*

Fi trabi esposti *in utero* għal infliximab, kien irrappurtat riżultat fatali minhabba infezzjoni mifruxa kkawżata minn Bacillus Calmette Guérin (BCG) wara l-ghoti tat-tilqima ta' BCG wara t-twelid. Huwa rakkomandat perjodu ta' stennija ta' tnax-il xahar wara t-twelid qabel l-ghoti ta' tilqim ħaj lil trabi esposti *in utero* għal infliximab. Jekk il-livelli ta' infliximab fis-serum tat-tarbija ma jkunux jistgħu jitkejlu jew jekk l-ghoti ta' infliximab kien limitat għall-ewwel trimestru tat-tqala, l-ghoti ta' tilqim ħaj jista' jitqies qabel dan iż-żmien jekk ikun hemm benefiċċju kliniku ċar għat-tarbija individwali (ara sezzjoni 4.6).

Esponiment tat-trabi permezz tal-ħalib tas-sider

L-ghoti ta' vaċċin ħaj lil tarbija li qed titredda' waqt li l-omm tkun qed tirċievi infliximab mhuwiex rakkomandat hlief jekk il-livelli ta' infliximab fis-serum tat-tarbija ma jkunux jistgħu jitkejlu (ara sezzjoni 4.6).

Sustanzi terapewtiċi infettivi

Użu iehor ta' sustanzi terapewtiċi infettivi bħal batterji hajjin attenwati (eż. l-instillazzjoni ta' BCG fil-bużżieqa tal-awrina għall-kura tal-kanċer) jista' jwassal għal infezzjonijiet kliniċi, inkluż infezzjonijiet mifruxa. Huwa rrakkomandat li sustanzi terapewtiċi infettivi ma jingħatawx flimkien ma' Zessly.

Proċessi awtoimmuni

In-nuqqas relattiv ta' TNF_{α} ikkawżat minn terapija kontra TNF jista' jirriżulta għall-bidu ta' proċess awtoimmuni. Jekk pazjent jiżviluppa sintomi bħal ta' sindrome tal-lupus wara kura b'Zessly, u jkollu riżultat pożittiv għall-antikorpi kontra *double stranded DNA*, m'għandux jingħata iktar kura b'Zessly (ara sezzjoni 4.8)

Każijiet newroloġiċi

L-użu ta' sustanzi imblokkaturi ta' TNF, inkluż infliximab kien assoċjat ma' każijiet ta' bidu mill-ġdid jew taħrix ta' sintomi kliniċi u/jew evidenza radjografika ta' disturbi li jneħħu l-majelin tas-sistema nervuża ċentrali, li jinkludu sklerożi multipla u disturbi li jneħħu l-majelin tas-sistema periferali, inkluża s-sindrome Guillain-Barré. F'pazjenti li diġà kellhom disturbi li jneħħu l-majelin jew li żviluppawhom dan l-aħħar, il-benefiċċji u r-riskji ta' kura b'sustanzi kontra TNF għandhom jiġu kkunsidrati bir-reqqa qabel ma tinbeda t-terapija b'Zessly. It-twaqqif ta' Zessly għandu jiġi kkunsidrat jekk jiżviluppaw dawn id-disturbi.

Tumuri malinni u disturbi limfoproliferattivi

Fil-partijiet ikkontrollati tal-istudji kliniċi ta' agenti li jimblokkaw TNF, aktar każijiet ta' tumuri malinni inkluża limfoma, ġew osservati fost pazjenti li kienu qed jingħataw imblokkatur ta' TNF meta mqabbla ma' pazjenti tal-kontroll. Waqt studji kliniċi dwar infliximab fl-indikazzjonijiet kollha li ġew approvati, l-inċidenza ta' limfoma f'pazjenti kkurati b'infliximab kienet oghla milli mistennija fil-popolazzjoni ġenerali, iżda l-okkorrenza ta' limfoma kienet rari. Fi sfond ta' wara t-tqeghid fis-suq, każijiet ta' lewkimja kienu rrapportati f'pazjenti ikkurati b'antagonist ta' TNF. Hemm riskju fl-isfond akbar ta' limfoma u lewkimja f'pazjenti b'artrite rewmatojde b'mard infjammatorju li jkun ilu jeżisti, attiv hafna, li jikkompjika l-istima tar-riskju.

Fi studju kliniku ta' s'tharriġ li evalwa l-użu ta' infliximab f'pazjenti b'mard ostruttiv kroniku tal-pulmun (COPD) minn moderat sa sever, kien hemm aktar tumuri rrapportati bil-pazjenti kkurati b'infliximab meta mqabbla ma' pazjenti tal-kontroll. Il-pazjenti kollha kellhom storja medika ta' hafna tipjip. Għandu jkun hemm kawtela meta tkun qed tiġi kkunsidrata l-kura ta' pazjenti li jkollhom riskju oghla ta' tumuri malinni minhabba li jpejpu hafna.

Bl-għarfien li hemm bħalissa, riskju li jiżviluppaw limfomi jew tumuri malinni ohrajn f'pazjenti kkurati b'agent li jimblokkaw t-TNF ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 4.8). Għandu jkun hemm kawtela meta tkun qed tiġi kkunsidrata terapija b'imblokkatur ta' TNF għall-pazjenti bi storja medika ta' tumor malinn jew meta tkun qed tiġi kkunsidrata li titkompla l-kura f'pazjenti li jiżviluppaw tumor malinn.

Għandu jkun hemm kawtela wkoll f'pazjenti bil-psorjasi u storja medika ta' terapija immunosoppressanti estensiva jew kura b'PUVA fit-tul.

Tumuri malinni, xi whud fatali, kienu rrapportati fost tfal, adolexxenti u adulti żgħażaġh (sa 22 sena) ikkurati b'sustanzi li jimblokkaw it-TNF (bidu tat-terapija ≤ 18 -il sena), inkluż infliximab fi sfond ta' wara t-tqeghid fis-suq. Madwar nofs il-każijiet kienu limfomi. Il-każijiet l-oħra kienu jirrappreżentaw varjetà ta' tumuri malinni u kienu jinkludu tumuri malinni li s-soltu jkunu assoċjati ma' immunosoppressjoni. Riskju li jiżviluppaw tumuri malinni f'pazjenti li jkunu kkurati b'imblokkaturi ta' TNF ma jistax ikun eskluż.

Wara t-tqeghid fis-suq kienu rrapportati każijiet ta' limfoma epatosplenika taċ-ċelluli T (HSTCL) f'pazjenti kkurati b'sustanzi imblokkaturi ta' TNF inkluż infliximab. Din it-tip rari ta' limfoma taċ-ċelluli T għandha kors ta' marda aggressiv hafna u s-soltu tkun fatali. Kważi l-pazjenti kollha kienu rċivew kura b'AZA jew b'6-MP flimkien ma' jew eżatt qabel imblokkatur ta' TNF. Il-maġġoranza tal-każijiet b'infliximab sehhew f'pazjenti bil-marda ta' Crohn jew b'kolite ulċerattiva u l-biċċa l-kbira kienu rrapportati f'subien adolexxenti jew irġiel żgħażaġh adulti. Ir-riskju li jista' jkun hemm bil-kombinazzjoni ta' AZA jew 6-MP u Zessly għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa. Riskju li tiżviluppa limfoma epatosplenika taċ-ċelluli T f'pazjenti kkurati b'infliximab ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 4.8).

Melanoma u karċinoma taċ-ċellula ta' Merkel kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'terapija li timblokka TNF, inkluż infliximab (ara sezzjoni 4.8). Huwa rrakkomandat li kull tant żmien isir eżami tal-ġilda, b'mod partikolari għal pazjenti b'fatturi ta' riskju għall-kanċer tal-ġilda.

Studju retrospettiv ta' ko-orti abbażi ta' popolazzjoni bl-użu ta' dejta minn registri nazzjonali tas-saħħa tal-Isvezja sab inċidenza akbar ta' kanċer tal-ghonq tal-utru f'nisa b'artrite reumatika ttrattati b'infliximab meta mqabbel ma' pazjenti li qatt ma ħadu trattament b'sustanzi bijoloġiċi qabel jew mal-popolazzjoni ġenerali, inklużi dawk b'età ta' aktar minn 60 sena. Ittestjar perġodiku għandu jkompli f'nisa ttrattati b'Zessly, inklużi f'dawk b'età ta' aktar minn 60 sena.

Il-pazjenti kollha b'kolite ulċerattiva li għandhom riskju akbar ta' displasja jew karċinoma tal-kolon (pereżempju, pazjenti b'kolite ulċerattiva li tkun ilha jew kolangite bi sklerożi ewlenija), jew bi storja medika ta' displasja jew karċinoma tal-kolon għandhom ikunu evalwati għal displasja f'intervalli regolari qabel it-terapija u sakemm iddum il-marda tagħhom. Din l-evalwazzjoni għandha tinkludi kolonoskopija u bijopsiji hekk kif ikun rakkomandat lokalment. Dejta attwali ma tindikax li t-trattament b'infliximab jaffettwa r-riskju għall-iżvilupp ta' displasja jew kanċer tal-kolon.

Peress li l-possibbiltà ta' riskju akbar li jiżviluppa kanċer f'pazjenti b'displasja li tkun għada kif ġiet dijanjostikata li jkun qed jiġi kkurati b'infliximab għadha ma ġietx stabbilita, ir-riskju u l-benefiċċji tat-tkomplija tat-terapija lill-pazjenti individwali għandha titqies b'attenzjoni mit-tabib.

Insuffiċjenza tal-qalb

Zessly għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'insuffiċjenza hafifa tal-qalb (NYHA klassi I/II). Il-pazjenti għandhom jinżammu taħt osservazzjoni mill-qrib u Zessly m'għandux jitkompla f'pazjenti li jiżviluppaw sintomi godda ta' insuffiċjenza tal-qalb jew jihraxu s-sintomi li kellhom qabel (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8).

Reazzjonijiet ematoloġiċi

Kien hemm rapporti ta' panċitopenija, lewkopenija, newtrogenija, u tromboċitopenija f'pazjenti li kienu qed jirċievu imblokkaturi ta' TNF, inkluż infliximab. Il-pazjenti kollha għandhom jingħataw parir sabiex jirreferu għall-attenzjoni medika minnufih jekk jiżviluppaw sinjali u sintomi li jindikaw li hemm diskraziji tad-demem (eż. deni persistenti, tbenġil, fsada, pallidità). It-twaqqif ta' Zessly għandu jkun ikkunsidrat f'pazjenti li jkun ikkonfermat li għandhom anormalitajiet sinifikanti fid-demem.

Oħrajn

Hemm esperjenza limitata dwar is-sigurtà tal-kura b'infliximab f'pazjenti li kellhom proċeduri kirurġiċi, inkluż *arthroplasty*. Il-half-life twila ta' infliximab għandha tiġi kkunsidrata jekk proċedura kirurġika qegħda tkun ippjanata. Pazjent li għandu bżonn operazzjoni waqt li jkun fuq Zessly għandu jinżamm taħt osservazzjoni mill-qrib għal infezzjonijiet, u għandhom jittiehdu azzjonijiet xierqa.

Jekk ma jkunx hemm rispons għall-kura tal-marda ta' Crohn, dan jista' jindika li jkun hemm djuq fibrotiku fiss li jista' jkollu bżonn kura kirurġika. M'hemm l-ebda evidenza li tindika li infliximab jaggrava jew jikkawża djuq fibrotiku.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Il-frekwenza ta' infezzjonijiet serji f'pazjenti ta' 65 sena u akbar ikkurati b'infliximab kienet aktar minn dawg taht il-65 sena. Ftit minnhom kellhom riżultat fatali. Attenzjoni partikolari dwar ir-riskju għal infezzjoni għandha tinghata meta tkun qed tinghata kura lill-anzjani (ara sezzjoni 4.8).

Popolazzjoni pedjatrika

Infezzjonijiet

Fi studji kliniċi, kienu rrapportati infezzjonijiet fi proporzjon akbar ta' pazjenti pedjatriċi meta mqabbla ma' pazjenti adulti (ara sezzjoni 4.8).

Tilqim

Huwa rakkomandat li pazjenti pedjatriċi, jekk inhu possibbli, jiġu aġġornati bit-tilqim kollu skont il-linji gwida ta' tilqim kurrenti qabel ma jibdew terapija b'Zessly. Pazjenti pedjatriċi fuq infliximab jistgħu jirċievu tilqim fl-istess waqt, minbarra tilqim haġ (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.6)

Tumuri malinni u disturbi limfoproliferattivi

Tumuri malinni, xi wħud fatali, kienu rrapportati fost tfal, adoloxxenti u adulti żgħażaġħ (sal-età ta' 22 sena) ikkurati b'sustanzi li jimblokkaw it-TNF (bidu tat-terapija $\leq$ 18-il sena), inkluż b'infliximab wara t-tqegħid fis-suq. Madwar nofs il-każijiet kienu limfomi. Il-każijiet l-oħra kienu jinvolvu varjetà ta' tumuri malinni differenti u kienu jinkludu tumuri malinni rari li s-soltu jkunu assoċjati ma' immunosoppressjoni. Ma jistax ikun eskluż riskju għal żvilupp ta' tumuri malinni fi tfal u adoloxxenti li jkunu kkurati b'imblokkaturi ta' TNF.

Każijiet wara t-tqegħid fis-suq ta' limfoma fil-fwied u l-marrara taċ-ċelluli T ġew irrapportati f'pazjenti kkurati b'sustanzi li jimblokkaw it-TNF li jinkludu infliximab. Dan it-tip rari ta' limfoma taċ-ċelluli T għandu kors tal-marda aggressiv hafna u ġeneralment ikun fatali. Kważi l-pazjenti kollha kienu rċievew kura b'AZA jew b'6-MP flimkien ma' jew eżatt qabel imblokkatur ta' TNF.

Il-maġġoranza tal-każijiet b'infliximab sehhew f'pazjenti bil-marda ta' Crohn jew b'kolite ulċerattiva u l-biċċa l-kbira kienu rrapportati f'subien adoloxxenti jew irġiel żgħażaġħ adulti. Ir-riskju li jista' jkun hemm bil-kombinazzjoni ta' AZA jew 6-MP u Zessly għandu jiġi kkunsidrat b'attenzjoni. Ma jistax jiġi eskluż riskju għall-izvilupp ta' limfoma fil-fwied u l-marrara kkawżata minn ċelluli T f'pazjenti kkurati b'infliximab (ara sezzjoni 4.8).

Kontenut ta' sodium

Zessly fih inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'. Madankollu, Zessly jiġi ddilwit f'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%). Dan għandu jitqies għall-pazjenti li qegħdin fuq dieta b'ammont ikkontrollat ta' sodium (ara sezzjoni 6.6).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

F'pazjenti b'sintomi ta' artrite rewmatojde, artrite psorijatika u l-marda ta' Crohn, hemm indikazzjonijiet li meta jingħataw methotrexate u immunomodulatori oħra fl-istess hin, dan inaqqas il-formazzjoni ta' antikorpi kontra infliximab u jzid il-konċentrazzjonijiet ta' infliximab fil-plażma. Madankollu, ir-riżultati huma inċerti minhabba limitazzjonijiet fil-metodi li ntużaw għall-analiżi ta' infliximab fis-serum u l-antikorpi kontra infliximab.

Ma jidhirx li kortikosteroidi jaffetwaw il-farmakokinetika ta' infliximab sa livell li huwa rilevanti b'mod kliniku.

Il-kombinazzjoni ta' Zessly ma' sustanzi bijoloġiċi terapewtiċi oħrajn li jintużaw biex jikkuraw l-istess kundizzjonijiet bħal Zessly, inkluż anakinra u abatacept, mhix irrakkomandata (ara sezzjoni 4.4).

Huwa rakkomandat li vaċċini ħajjin ma jingħatawx fl-istess ħin ma' Zessly. Huwa rakkomandat ukoll li vaċċini ħajjin ma jingħatawx lil trabi wara espożizzjoni *in utero* għal infliximab għal 12-il xahar wara t-twelid. Jekk il-livelli ta' infliximab fis-serum tat-tarbija ma jkunux jistgħu jitkejlu jew jekk l-għoti ta' infliximab kien limitat għall-ewwel trimestru tat-tqala, l-għoti ta' tilqim ħaj jista' jitqies qabel dan iż-żmien jekk ikun hemm benefiċċju kliniku ċar għat-tarbija individwali (ara sezzjoni 4.4).

L-għoti ta' vaċċin ħaj lil tarbija li qed titredda' waqt li l-omm tkun qed tirċievi infliximab mhuwiex rakkomandat hlief jekk il-livelli ta' infliximab fis-serum tat-tarbija ma jkunux jistgħu jitkejlu (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.6).

Huwa rakkomandat li sustanzi terapewtiċi infettivi ma jingħatawx flimkien ma' Zessly (ara sezzjoni 4.4).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jikkunsidraw l-użu ta' kontraċezzjoni adegwata biex jevitaw it-tqala u jkomplu bl-użu tagħha għal mill-anqas 6 xhur wara l-aħħar kura b'Zessly.

Tqala

In-numru moderat ta' tqaliet esposti għal infliximab miġbura b'mod prospettiv li wasslu għal twelid ta' trabi ħajjin b'riżultati magħrufa, inkluż madwar 1 100 esposti waqt l-ewwel trimestru, ma jindikax żieda fir-rata ta' formazzjonijiet hżiena fit-tarbija tat-twelid.

Abbażi ta' studju ta' osservazzjoni mill-Ewropa tat-Tramuntana, ġew osservati żieda fir-riskju (OR, CI ta' 95%; valur p) ta' ċesarja (1.50, 1.14-1.96; p = 0.0032), twelid qabel iż-żmien (1.48, 1.05-2.09; p = 0.024), tarbija żghira għall-età tat-tqala (2.79, 1.54-5.04; p = 0.0007), u piż tat-twelid baxx (2.03, 1.41-2.94; p = 0.0002) f'nisa esposti għal infliximab matul it-tqala (flimkien ma' immunomodulatori/kortikosteroidi jew mingħajrhom, 270 tqala) meta mqabbla ma' nisa esposti għal immunomodulatori u/jew kortikosteroidi biss (6 460 tqala). Il-kontribuzzjoni possibbli ta' esponiment għal infliximab u/jew is-severità tal-marda diġà eżistenti għadha mhijiex ċara f'dawn ir-riżultati.

Minhabba l-inibizzjoni ta' TNF_{α} meta infliximab jingħata waqt it-tqala jista' jaffettwa r-rispons immuni normali tat-tarbija tat-twelid. Fi studju dwar it-tossiċità fuq l-iżvilupp li sar fuq grieden bl-użu ta' antikorp analoġu li b'mod selettiv jimpedixxi l-attività funzjonali ta' TNF_{α} tal-grieden, ma kienx hemm indikazzjoni ta' tossiċità għall-omm, tossiċità għall-embriju jew tertogeniċità (ara sezzjoni 5.3).

L-esperjenza klinika disponibbli hija limitata. Infliximab għandu jintuża matul it-tqala jekk ikun meh tiegħ b'mod ċar biss.

Infliximab jgħaddi minn gol-plaċenta u nstab fis-serum ta' trabi sa 12-il xahar wara t-twelid. Wara espożizzjoni *in utero* għal infliximab, it-trabi jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' infezzjoni, inkluż infezzjoni mifruxa serja li tista' ssir fatali. Għoti ta' tilqim ħaj (eż. tilqima ta' BCG) lil trabi esposti għal infliximab fil-ġuf mhuwiex irrakkomandat għal 12-il xahar wara t-twelid (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.5). Jekk il-livelli ta' infliximab fis-serum tat-tarbija ma jkunux jistgħu jitkejlu jew jekk l-għoti ta' infliximab kien limitat għall-ewwel trimestru tat-tqala, l-għoti ta' tilqim ħaj jista' jitqies qabel dan iż-żmien jekk ikun hemm benefiċċju kliniku ċar għat-tarbija individwali. Kienu rrapportati wkoll każijiet ta' agranuloċitosi (ara sezzjoni 4.8).

Treddigh

Data limitata minn letteratura medika ppubblikata tindika li infliximab seta' jitkejjel f'livelli baxxi fil-halib tas-sider tal-bniedem f'koncentrazzjonijiet sa 5% tal-livell tas-serum tal-omm. Infliximab seta' jitkejjel ukoll fis-serum tat-tarbija wara esponiment għal infliximab permezz tal-halib tas-sider. Filwaqt li esponiment sistemiku f'tarbija li qed titredda' huwa mistenni li jkun baxx minhabba li infliximab fil-biċċa l-kbira jiġi degradat fil-passaġġ gastrointestinali, l-għoti ta' vaċċini hajjin lil tarbija li qed titredda' meta l-omm tkun qed tircievi infliximab mhuwiex rakkomandat hlief jekk il-livelli ta' infliximab fis-serum tat-tarbija ma jkunux jistghu jitkejlu. Infliximab jista' jiġi kkunsidrat biex jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

M'hemmx biżżejjed tagħrif ta' qabel l-użu kliniku sabiex isiru konklużjonijiet dwar l-effetti ta' infliximab fuq il-fertilità u funzjoni riproduttiva ġenerali (sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Zessly jista' jaffettwa b'mod hafif il-hila biex issuq jew tuża magni. Jista' jkun hemm sturdamenti wara l-għoti ta' infliximab (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Infezzjoni fin-naha ta' fuq tal-apparat tan-nifs kienet l-aktar reazzjoni avversa komuni għall-medicina (ADR) rrapportata fi studji kliniċi, li seħhet f'25.3% ta' pazjenti kkurati b'infliximab meta mqabbla ma' 16.5% ta' pazjenti fil-grupp tal-kontroll. L-aktar ADRs serji assoċjati ma' użu ta' imblokkaturi ta' TNF li kienu rrapportati għal infliximab jinkludu attivazzjoni mill-ġdid ta' HBV, CHF (*congestive heart failure*, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb), infezzjonijiet serji (li jinkludu sepsis, infezzjonijiet opportunistiċi u TB), mard tas-serum (reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jdumu biex isehhu), reazzjonijiet ematologiċi, lupus erythematosus sistemiku/sindrome jixbah il-lupus, disturbi ta' demijelinazzjoni, avvenimenti tal-fwied u tal-marrara, limfoma, HSTCL, lewkimja, karċinoma taċ-ċellula ta' Merkel, melanoma, tumuri malinni fit-tfal, sarkojdosi/ reazzjoni li tixbah lil sarkojdosi, axxess fl-imsaren jew perianali (fil-marda ta' Crohn), u reazzjonijiet serji għall-infuzjoni (ara sezzjoni 4.4).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 1 telenka ADRs ibbażati fuq esperjenza minn studji kliniċi kif ukoll reazzjonijiet avversi, li xi whud wasslu għall-mewt, irrappurtati minn esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq. Fil-klassijiet tas-sistema tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati taht it-titli tal-frekwenza bl-użu tal-kategoriji li ġejjin: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$); rari hafna ($< 1/10\ 000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi għandhom jitniżżlu skont is-serjetà tagħhom b'dawk l-aktar serji mnizżlin l-ewwel.

Tabella 1

Effetti mhux mixtieqa fi studji kliniċi u mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni hafna:	Infezzjoni virali (eż. influwenza, infezzjonijiet bil-virus tal-herpes).
Komuni:	Infezzjonijiet batterjali (eż. sepsis, ċellulite, axxess).
Mhux komuni:	Tuberkulozi, infezzjonijiet ikkawżati minn moffa (eż. kandidijaži, onikomikozi).

	Rari: Meningite, infezzjonijiet opportunistiċi (bhal infezzjonijiet invażivi fungali [pnewmoċistożi, istoplasmożi, aspergillożi, kokkidijoidomikożi, kriptokokkożi, blastomikożi], infezzjonijiet batterjali [b'mikobatterji mhux tipiċi, listerjożi, salmonellożi] u infezzjonijiet virali [ċitomegalovirus]), infezzjonijiet parassitiċi, attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite B. Mhux maghrufa: Infezzjoni kkawżata mit-tilqima nnifisha (wara espożizzjoni <i>in utero</i> għal infliximab)*.
<i>Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)</i>	Rari: Limfoma, limfoma mhux ta' Hodgkin, marda ta' Hodgkin, lewkimja, melanoma, kanċer tal-ghonq tal-utru. Mhux maghruf: Limfoma fil-fwied u fil-marrara taċ-ċelluli T (l-aktar f'adolessenti u rġiel adulti żgħar bil-marda ta' Crohn jew kolite ulċerattiva), karċinoma taċ-ċellula ta' Merkel, sarkoma ta' Kaposi
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	Komuni: Newtropenija, lewkopenija, anemija, limfadenopatija. Mhux komuni: Tromboċitopenija, limfopenija, limfoċitożi. Rari: Agranuloċitożi (inkluż trabi esposti <i>in utero</i> għal infliximab), purpura trombotika tromboċitopenika, panċitopenija, anemija emolitika, purpura tromboċitopenika idjopatika.
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	Komuni: Sintomu respiratorju allergiku. Mhux komuni: Reazzjoni anafilattika, sindrome bhal tal-lupus, marda tas-serum jew reazzjoni bhal marda tas-serum. Rari: Xokk anafilattiku, vaskulite, reazzjoni tat-tip sarkojd.
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	Mhux komuni: Dislipidemija.
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	Komuni: Depressjoni, insomnja. Mhux komuni: Amneżija, aġitazzjoni, konfużjoni, hedla tan-nghas, nervożiżmu. Rari: Apatija.
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	Komuni hafna: Uġiġh ta' ras. Komuni: Vertigo, sturdament, ipoestesija, parestesija. Mhux komuni: Aċċessjoni, newropatija. Rari: Mijelite transversa, disturbi li jneħhu l-majelin tas-sistema nervuża ċentrali (mard li jixbah l-isklerożi multipla u nevrite ottika), disturbi li jneħhu l-majelin tas-sistema periferali (bhal sindrome ta' Guillain-Barré, polinewropatija bit-telf tal-majelin b'infjammazzjoni kronika u newropatija motorjali multifokali). Mhux maghruf: Inċidenti ċerebrovaskulari qrib hafna tal-hin tal-infużjoni.
<i>Disturbi fl-ġhajnejn</i>	Komuni: Konguntivite. Mhux komuni: Keratite, edema mad-dawra tal-ġhajnejn, xgħira. Rari: Endoftalmite. Mhux maghruf: Telf tal-vista temporanju li jseħh fi żmien sagħtejn mill-infużjoni.
<i>Disturbi fil-qalb</i>	Komuni: Takikardija, palpitazzjoni. Mhux komuni: Insuffiċjenza tal-qalb (bidu mill-ġdid jew li taggrava), aritmja, sinkope, qalb thabbat bil-mod. Rari: Ċijanożi, effużjoni mill-perikardju.

Mhux maghruf:	Iskemija mijokardijaka/infart mijokardijaku.
<i>Disturbi vaskulari</i>	Komuni: Pressjoni baxxa, pressjoni gholja, ekkimoži, fawra ta' shana, fwawar. Mhux komuni: Iskemija periferali, tromboflebite, ematoma. Rari: Insuffiċjenza ċirkulatorja, petekje, vażospažmu.
<i>Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali</i>	Komuni hafna: Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs, sinusite. Komuni: Infezzjoni tan-naha ta' isfel tal-passaġġ respiratorju (eż. bronkite, pulmonite), qtugħ ta' nifs, epistassi. Mhux komuni: Edema fil-pulmun, bronkospažmu, plewriži, effużjoni mill-plewra Rari: Mard tal-interstizju tal-pulmun (inkluż mard li javvanza malajr, fibrozi fil-pulmun u pnemonite).
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	Komuni hafna: Uġiġħ fl-addome, nawseja Komuni: Emorraġija gastrointestinali, dijarea, dispepsja, rifluss gastroesofagali, stitikezza. Mhux komuni: Titqib fil-musrana, stenozi fil-musrana, divertikulite, pankreatite, kejlite.
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	Komuni: Funzjoni mhux normali tal-fwied, żieda fit-transaminases. Mhux Komuni: Epatite, ħsara epatoċellulari, koleċistite. Rari: Epatite awtoimmuni, suffeġra. Mhux maghruf: Insuffiċjenza tal-fwied.
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	Komuni: Bidu ġdid ta' psorjasi jew taggrava inkluż psorjasi bl-imsiemer (l-aktar fil-pala tal-idejn u s-saqajn), urtikarja, raxx, ħakk, iperidrozi, ġilda xotta, dermatite fungali, ekżema, alopeċja. Mhux komuni: Johorgu l-imsiemer, seborreja, rosaċeja, papilloma tal-ġilda, iperkeratozi, kulur tal-ġilda anormali. Rari: Nekrolizi tossika tal-epidermide, Sindrome ta' Stevens-Johnson, erythema multiforme, furunkulosi, dermatosi bullarja lineari IgA (LABD - <i>linear IgA bullous dermatosis</i>), pustullozi ekżantematuża mifruxa akuta (AGEP - <i>acute generalised exanthematous pustulosis</i>), reazzjonijiet likenojdi. Mhux maghruf: Is-sintomi ta' dermatomijosite jmorru għall-agħar.
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	Komuni: Artralġja, uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ fid-dahar.
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria</i>	Komuni: Infezzjoni fl-apparat tal-awrina. Mhux komuni: Pajlonefrite.
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>	Mhux komuni: Vaġinite
<i>Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	Komuni hafna: Reazzjoni marbuta mal-infużjoni, uġiġħ. Komuni: Uġiġħ fis-sider, gheja, deni, reazzjoni mnejn tingħata l-injezzjoni, tkexkix ta' bard, edema. Mhux komuni: Fejqan indebolit. Rari: Leżjoni granulomatoża.

Investigazzjonijiet

Mhux komuni: Awto-antikorpi pożittivi, zieda fil-piż¹.

Rari: Fattur tal-komplement mhux normali.

* inkluż tuberkułosi bovina (infezzjoni mifruxa ta' BCG), ara sezzjoni 4.4

¹ Fit-12-il xahar tal-perjodu kkontrollat għal provi kliniċi għall-adulti fl-indikazzjonijiet kollha, iż-żieda medjana fil-piż kienet ta' 3.50 kg għal individwi ttrattati b'infliximab vs. 3.00 kg għal individwi ttrattati bil-placebo. Iż-żieda medjana fil-piż għal indikazzjonijiet ta' mard infjammatorju tal-musrana kienet ta' 4.14 kg għal individwi ttrattati b'infliximab vs. 3.00 kg għal individwi ttrattati bil-placebo, u ż-żieda medjana fil-piż għal indikazzjonijiet tar-reumatologija kienet ta' 3.40 kg għal individwi ttrattati b'infliximab vs. 3.00 kg għal individwi ttrattati bil-placebo.

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi għall-medicina

Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni

Reazzjoni relatata mal-infuzjoni kienet definita fi studji kliniċi bħala kull reazzjoni avversa li ssehh waqt infuzjoni jew fi żmien siegħa mill-infuzjoni. Fi studji kliniċi ta' Fażi III, 18% tal-pazjenti kkurati b'infliximab kellhom reazzjoni marbuta mal-infuzjoni meta mqabbel ma' 5% tal-pazjenti kkurati bi placebo. Globalment, proporzjon oghla ta' pazjenti li kienu qed jirċievu infliximab wahdu kellhom reazzjoni marbuta mal-infuzjoni meta ġew imqabbli ma' pazjenti li kienu qed jirċievu infliximab flimkien ma' immunomodulatori fl-istess hin. Madwar 3% tal-pazjenti waqqfu l-kura minhabba reazzjonijiet marbuta mal-infuzjoni u l-pazjenti kollha rkupraw b'terapija medika jew wahidhom. Mill-pazjenti kkurati b'infliximab li kellhom reazzjoni għall-infuzjoni waqt il-perjodu ta' induzzjoni sa ġimgha 6, 27% kellhom reazzjoni marbuta mal-infuzjoni waqt il-perjodu ta' manteniment, minn ġimgha 7 sa ġimgha 54. Mill-pazjenti li ma kellhomx reazzjoni għall-infuzjoni waqt il-perjodu ta' induzzjoni, 9% kellhom reazzjoni għall-infuzjoni waqt il-perjodu ta' manteniment.

Fi studju kliniku fuq pazjenti b'artrite rewmatojde, l-infuzjonijiet kellhom jingħataw fuq perjodu ta' sagħtejn għall-ewwel 3 infuzjonijiet. It-tul ta' hin tal-infuzjonijiet sussegwenti seta' jiqsar sa mhux inqas minn 40 minuta f'pazjenti li ma hassewx reazzjonijiet serji għall-infuzjoni. F'din il-prova, sittin fil-mija tal-pazjenti (686 minn 1 040) irċewew mill-anqas infuzjoni wahda mqassra ta' 90 minuta jew anqas u 44% tal-pazjenti (454 minn 1 040) irċewew mill-anqas infuzjoni wahda imqassra ta' 60 minuta jew anqas. Mill-pazjenti kkurati b'infliximab li rċewew mill-anqas infuzjoni wahda mqassra, reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni sehhew fi 15% tal-pazjenti u reazzjonijiet serji sehhew f'0.4% tal-pazjenti.

Fi studju kliniku ta' pazjenti bil-marda ta' Crohn, reazzjonijiet marbuta mal-infuzjoni sehhew f'16.6% (27/163) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu terapija b'infliximab wahdu, f'5% (9/179) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu infliximab flimkien ma' AZA, u f'5.6% (9/161) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu terapija b'AZA wahdu. Sehhet reazzjoni għall-infuzjoni wahda ta' grad serju (< 1%) f'pazjent li kien fuq terapija b'infliximab wahdu.

F'esperjenza wara t-tqeghid fis-suq, każijiet ta' reazzjonijiet jixbhu lil daww anafilattiċi, fosthom edima tal-laringi/faringi u spażmu qawwi tal-bronki, kif ukoll aċċessjonijiet kienu assoċjati mal-ghoti ta' infliximab (ara sezzjoni 4.4).

Kienu rrapportati każijiet ta' telf tal-vista temporanju li sehhew fi żmien sagħtejn minn meta nġhatat l-infuzjoni ta' infliximab (ara sezzjoni 4.4). Kienu rrapportati każijiet (xi whud fatali) ta' iskemija/infart mijokardjaku u aritmija, xi whud qrib hafna l-hin tal-infuzjoni ta' infliximab; inċidenti ċerebrovaskulari ġew irrappurtati wkoll qrib hafna l-hin tal-infuzjoni ta' infliximab.

Reazzjonijiet għall-infuzjoni wara l-ghoti mill-ġdid ta' infliximab

Studju kliniku f'pazjenti bi psorjasi moderata sa severa kien maħsub biex tigi evalwata l-effikaċja u s-sigurtà ta' terapija fit-tul kontra kura mill-ġdid b'kors ta' induzzjoni ta' infliximab (massimu ta' erba' infuzjonijiet f'ġimghat 0, 2, 6 u 14) wara li tkun hraxet il-marda. Il-pazjenti ma rċewew ebda terapija immunosoppressiva fl-istess hin. Fil-parti tal-istudju dwar daww li nġhatat kura mill-ġdid, 4% (8/219) tal-pazjenti kellhom reazzjoni serja għall-infuzjoni kontra < 1% (1/222) ta' daww fuq terapija ta' manteniment. Il-maġġoranza tar-reazzjonijiet għall-infuzjoni serji sehhew fit-tieni infuzjoni

f'gimgha 2. L-intervall bejn l-ahhar doża ta' manteniment u l-ewwel doża tal-induzzjoni mill-gdid kienu jvarjaw minn 35-231 jum. Is-sintomi kienu jinkludu, iżda ma kinux limitati għal dispneja, urtikarja, edima tal-wiċċ, u pressjoni baxxa. Fil-każijiet kollha, il-kura b'infliximab twaqqfet u/jew kura oħra ngħatat bil-fejqa totali tas-sinjali u s-sintomi.

Sensittività eċċessiva li ddum ma ssehh

Fi studji kliniċi reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva ili ddum ma ssehh ma kinux komuni u sehew wara intervalli mingħajr infliximab ta' anqas minn sena. Fl-istudji dwar il-psorjasi, reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva sehew kmieni fil-kors ta' kura. Sinjali u sintomi kienu jinkludu wġiġh fil-muskoli u/jew artralġja b'deni u/jew raxx b'xi pazjenti kellhom ukoll hakk, edima fil-wiċċ, idejn jew xufftejn, problemi biex jibilgħu, urtikarja, uġiġh fil-grieżem u/jew uġiġh ta' ras.

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-inċidenza ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li ddum ma ssehh wara intervalli mingħajr infliximab ta' aktar minn sena iżda t-tagħrif limitat li hemm minn studji kliniċi jindika riskju akbar għal sensittività eċċessiva aktar ma jikber l-intervall mingħajr infliximab (ara sezzjoni 4.4).

Fi studju kliniku ta' sena b'infużjonijiet ripetuti f'pazjenti bil-marda ta' Crohn, l-inċidenza ta' reazzjonijiet bħal dawk ta' mard tas-serum kienet ta' 2.4%.

Immunogeniċità

Pazjenti li żviluppaw antikorpi għal infliximab kellhom probabbiltà akbar (xi 2-3 darbiet aktar) li jiżviluppaw reazzjonijiet marbuta mal-infużjoni. Meta fl-istess hin intużaw agenti immunosoppressivi, ġie osservat tnaqqis fil-frekwenza ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni.

Fi studji kliniċi fejn intużat doża wahda jew hafna doži ta' infliximab li varjaw minn 1 sa 20 mg/kg, instabu antikorpi għal infliximab f'14% tal-pazjenti fuq xi terapija immunosoppressiva, u f'24% tal-pazjent mingħajr terapija immunosoppressiva. F'pazjenti b'artrite rewmatojde li rċiew korsijiet ta' kura b'doži ripetuti rakkomandati ma' methotrexate, 8% tal-pazjenti żviluppaw antikorpi għal infliximab. F'pazjenti b'artrite psorijatika li rċiew 5 mg/kg b'methotrexate jew mingħajru, fi 15% tal-pazjenti sehew antikorpi (l-antikorpi sehew iffurmaw f'4% tal-pazjenti li rċiew methotrexate u f'26% tal-pazjenti li ma kinux qed jirċiewu methotrexate fil-linja bażi). Fil-pazjenti bil-marda ta' Crohn li rċiew kura ta' manteniment, antikorpi għal infliximab sehew f'total ta' 3.3% tal-pazjenti li kienu qed jirċiewu immunosoppressanti u fi 13.3% tal-pazjenti li ma kinux qed jirċiewu immunosoppressanti. L-inċidenza ta' antikorpi kienet xi 2-3 darbiet oġhla f'pazjenti li kienu kkurati b'mod episodiku. Minhabba l-limitazzjonijiet fil-metodoloġija, assay negattiv ma teskludix il-presenza ta' antikorpi għal infliximab. Xi pazjenti li jiżviluppaw livelli għoljin ta' antikorpi għal infliximab kellhom sinjali ta' effikaċja mnaqqa. F'pazjenti psorijatiċi kkurati b'infliximab bħala kors ta' manteniment fl-assenza ta' immunomodulatori li jingħataw fl-istess hin, madwar 28% żviluppaw antikorpi għal infliximab (ara sezzjoni 4.4: "Reazzjonijiet tal-infużjoni u sensittività eċċessiva").

Infezzjonijiet

Tuberkulozi, infezzjonijiet batteriċi, inkluża sepsis u pulmonite, infezzjonijiet invażivi fungali, virali, u infezzjonijiet opportunistiċi oħra, ġew osservati f'pazjenti li kienu qed jirċiewu infliximab. Ftit minn dawn kienu fatali; l-infezzjonijiet opportunistiċi rappurtati l-aktar frekwenti b'rata ta' mortalità ta' > 5% jinkludu pnemocistozi, kandidiġa, listerjozi u aspergillozi (ara sezzjoni 4.4).

Fi studji kliniċi, 36% tal-pazjenti li ngħataw infliximab kienu kkurati għal infezzjonijiet mqabbla ma' 25% ta' pazjenti li ġew ikkurati bi placebo.

Fi studji kliniċi dwar artrite rewmatojde, l-inċidenza ta' infezzjonijiet serji inkluż pulmonite kienet oġhla fil-pazjenti kkurati b'infliximab u methotrexate meta mqabbel ma' methotrexate wahdu speċjalment b'doži ta' 6 mg/kg jew aktar (ara sezzjoni 4.4).

F'rapporti li saru b'mod spontanju wara t-tqeghid fis-suk, infezzjonijiet kienu l-aktar reazzjoni avversa komuni serja. Ftit mill-kazijiet kellhom riżultat fatali. Kważi 50% tal-imwiet irrappurtati kienu assoċjati ma' infezzjoni. Kazijiet ta' tuberkulożi, li xi drabi wasslu għall-mewt, inkluża t-tuberkulożi miljari u tuberkulożi li sehhiet f'post 'il barra mill-pulmun, kienu rrappurtati (ara sezzjoni 4.4).

Tumuri malinni u disturbi proliferattivi tas-sistema limfatika

Fi studji kliniċi b'infliximab fejn kienu kkurati 5 780 pazjent, li jirrappreżentaw 5 494 sena ta' pazjenti, 5 kazijiet ta' limfomi u 26 tumuri malinni mhux limfomi instabu meta mqabbla mal-ebda każ ta' limfoma u każ wiehed ta' tumor malinn mhux limfoma f'1 600 pazjent ikkurati bi placebo li jirrappreżentaw 941 sena ta' pazjenti.

Fi studji kliniċi follow-up dwar is-sigurtà fit-tul b'infliximab li hadu sa 5 snin, li jirrappreżentaw 6 234 snin ta' pazjenti (3 210 pazjenti), 5 kazijiet ta' limfomi u 38 kazijiet ta' tumuri malinni mhux limfomi kienu rrappurtati.

Kazijiet ta' tumuri malinni, inkluż limfoma kienu wkoll irrappurtati fl-isfond ta' wara t-tqeghid fis-suk (ara sezzjoni 4.4).

Fi studju kliniku esploratorju li kien jinvolvi pazjenti b'COPD moderat sa sever li kienu jew ipejpu fil-preżent jew kienu jpejpu fil-passat, 157 pazjent adult kienu kkurati b'infliximab b'dożi simili għal dawk użati f'artrite rewmatojde u l-marda ta' Crohn. Disgħa minn dawn il-pazjenti żviluppaw tumuri malinni, inkluża limfoma. Il-follow-up dam medjan ta' 0.8 snin (inċidenza 5.7% [95% CI 2.65%-10.6%]). Kien hemm każ wiehed ta' tumor malinn fost is-77 pazjent tal-kontroll (follow-up medjan ta' 0.8 snin; inċidenza 1.3% [95% CI 0.03%-7.0%]). Il-maġġoranza tat-tumuri żviluppaw fil-pulmun, jew ir-ras u l-għonq.

Studju retrospettiv ta' ko-orti abbazi ta' popolazzjoni sab inċidenza akbar ta' kanċer tal-għonq tal-utru f'nisa b'artrite rewmatika ttrattati b'infliximab meta mqabbel ma' pazjenti li qatt ma hadu trattament b'sustanzi bijoloġiċi qabel jew mal-popolazzjoni ġenerali, inklużi dawk b'età ta' aktar minn 60 sena (ara sezzjoni 4.4).

Barra dan, kazijiet wara t-tqeghid fis-suk ta' limfoma epatosplenika taċ-ċelluli T kienu rrappurtati f'pazjenti kkurati b'infliximab, fejn il-maġġoranza tal-kazijiet sehhew fil-marda ta' Crohn u f'kolite ulċerattiva, u l-biċċa l-kbira tagħhom kienu subien adolexxenti jew irġiel żgħażaġh adulti (ara sezzjoni 4.4).

Insuffiċjenza tal-qalb

Fi studju ta' Fażi II li kellu l-għan li ssir evalwazzjoni ta' infliximab għal CHF, inċidenza oġġla ta' rata ta' mwiet minhabba li hraxet l-insuffiċjenza tal-qalb ġiet osservata f'pazjenti li ngħataw infliximab, l-aktar f'dawk li ngħataw id-doża aktar għolja ta' 10 mg/kg (jigifieri daqs darbtejn id-doża massima approvata). F'dan l-istudju 150 pazjent b'insuffiċjenza kongestiva tal-qalb ta' Klassi III-IV CHF tal-NYHA (frazzjoni tal-volum tal-ventrikulu tax-xellug ppumpjat $\leq 35\%$) kienu kkurati bi tliet infużjonijiet ta' infliximab ta' 5 mg/kg, 10 mg/kg, jew placebo fuq sitt ġimgħat. Wara 38 ġimgħa, 9 minn 101 pazjent li ngħataw infliximab (2 b'5 mg/kg u 7 b'10 mg/kg) mietu meta mqabbel ma' mewt waħda fost id-49 pazjent fuq placebo.

Kien hemm rapporti ta' wara t-tqeghid fis-suk ta' kazijiet fejn l-insuffiċjenza tal-qalb marret għall-aġġar, b'fatturi li setgħu jkun identifikati jew mingħajrhom, f'pazjenti li kienu qed jiehdu infliximab. Kien hemm ukoll rapporti wara t-tqeghid fis-suk ta' insuffiċjenza tal-qalb li bdiet mill-ġdid, inkluża insuffiċjenza tal-qalb f'pazjenti li fil-passat ma kellhomx mard kardjovaskulari. Ftit minn dawn il-pazjenti kellhom anqas minn 50 sena.

Avvenimenti tal-fwied u tal-marrara

Fi studji kliniċi, żidiet fl-ALT u fl-AST hfief jew moderati ġew osservati f'pazjenti li kienu qed jirċievu infliximab mingħajr ma avvanżaw għall-ħsara epatika severa. Żidiet tal-ALT ≥ 5 darbiet

il-Limitu ta' Fuq tan-Normal (ULN) ġew osservati (ara Tabella 2). Żidiet fl-aminotransferases ġew osservati (ALT aktar komuni minn AST) fi proporzjon akbar ta' pazjenti li kienu qed jirċievu infliximab milli f'dawk tal-kontrolli, kemm meta infliximab ngħata wahdu kif ukoll meta ntuża flimkien ma' aġenti immunosoppressivi oħrajn. Il-biċċa l-kbira miż-żidiet fl-aminotransferase kienu temporanji; madankollu, numru żgħir ta' pazjenti kellhom żidiet għal żmien itwal. B'mod ġenerali, pazjenti li żviluppaw żidiet fl-ALT u l-AST ma kellhomx sintomi, u l-anormalitajiet naqsu jew għaddew mat-tkomplija jew mal-waqfien ta' infliximab, jew billi saru bidliet fit-terapiji l-oħrajn li kienu qed jingħataw. F'sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq, każijiet ta' suffejra u epatite, xi wħud b'karatteristiċi ta' epatite awtoimmuni, kienu rrapportati f'pazjenti li rċeview infliximab (ara sezzjoni 4.4).

Tabella 2
Proporzjon ta' pazjenti b'żieda fl-attività ALT fi studji kliniċi

Indikazzjoni	Numru ta' pazjenti ³		Follow-up medjan (gimghat) ⁴		≥ 3 darbiet ULN		≥ 5 darbiet ULN	
	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab
Artrite rewmatojdi	375	1087	58.1	58.3	3.2%	3.9%	0.8%	0.9%
Marda ta' Crohn ²	324	1034	53.7	54.0	2.2%	4.9%	0.0%	1.5%
Marda ta' Crohn Pedjatrika	N/A	139	N/A	53.0	N/A	4.4%	N/A	1.5%
Kolite b'ulċera	242	482	30.1	30.8	1.2%	2.5%	0.4%	0.6%
Kolite ulċerattiva fit-tfal	N/A	60	N/A	49.4	N/A	6.7%	N/A	1.7%
Spondilite Ankylosing	76	275	24.1	101.9	0.0%	9.5%	0.0%	3.6%
Artrite psorijatika	98	191	18.1	39.1	0.0%	6.8%	0.0%	2.1%
Plakka psorijatika	281	1175	16.1	50.1	0.4%	7.7%	0.0%	3.4%

¹ Pazjenti fuq placebo irċieview methotrexate filwaqt li pazjenti fuq infliximab irċieview kemm infliximab kif ukoll methotrexate.

² Pazjenti fuq placebo fiż-żewġ studji ta' Fazi III fil-marda ta' Crohn's, , irċieview doża tal-bidu ta' 5 mg/kg infliximab fil-bidu tal-istudju u kienu fuq placebo fil-fazi ta' manteniment. Pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għall-grupp ta' manteniment bi placebo u mbagħad aktar tard qalbu għal infliximab huma inkluzi fil-grupp ta' infliximab fl-analiżi ALT. Fil-prova ta' Fazi IIb fil-marda ta' Crohn, pazjenti tal-placebo rċieview 2.5 mg/kg/kuljum ta' AZA bħala kontroll attiv flimkien ma' infużjonijiet ta' infliximab bħala placebo.

³ Numru ta' pazjenti evalwati għal ALT.

⁴ Follow-up medju huwa bbażat fuq il-pazjenti kkurati.

Antikorpi antinukleari (ANA)/ antikorpi kontra double stranded DNA (dsDNA)

Madwar nofs il-pazjenti li ngħataw infliximab fi studji kliniċi u li fil-bidu kienu negattivi għal ANA fil-linja bazi żviluppaw ANA waqt l-istudju meta mqabbel ma' madwar wiehed minn kull hames pazjenti li ġew ikkurati bi placebo. Fi studji kliniċi, antikorpi kontra dsDNA ġew osservati għall-ewwel darba f'madwar 17% tal-pazjent li ngħataw infliximab, mqabbel ma' 0% tal-pazjent li ngħataw placebo. Fl-aħhar stima li saret, 57% tal-pazjenti li kienu ngħataw infliximab baqgħu pozittivi għal kontra dsDNA. Rapporti ta' lupus u sindromi bħal dawk tal-lupus, madankollu jibqgħu mhux komuni (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Pazjenti b'artrite rewmatojde ġuvenili

Infliximab kien studjat fi studju kliniku b'120 pazjent (medda ta' etajiet: 4-17-il sena) b'artrite rewmatojde ġuvenili attiva minkejja methotrexate. Il-pazjenti rċewew 3 jew 6 mg/kg ta' infliximab b'hal kors ta' induzzjoni bi 3 dozi (gimghat 0, 2, 6 jew gimghat 14, 16, 20 rispettivament) segwiti minn terapija ta' manteniment kull 8 gimghat, flimkien ma' methotrexate.

Reazzjonijiet tal-infuzjoni

Reazzjonijiet tal-infuzjoni sehhew f'35% tal-pazjenti b'artrite rewmatojde ġuvenili li kienu qed jirċievu 3 mg/kg imqabbla ma' 17.5% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu 6 mg/kg. Fil-grupp ta' 3 mg/kg Infliximab, 4 minn 60 pazjent kellhom reazzjoni serja għall-infuzjoni u 3 pazjenti rrapportaw reazzjoni li setgħet kienet anafilattika (li 2 minnhom kienu fost ir-reazzjonijiet serji għall-infuzjoni). Fil-grupp ta' 6 mg/kg, 2 minn 57 pazjent kellhom reazzjoni serja għall-infuzjoni, li wiehed minnhom kellu reazzjoni li setgħet kienet anafilattika (ara sezzjoni 4.4).

Immunogeniċità

Antikorpi għal infliximab żviluppaw f'38% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu 3 mg/kg imqabbla ma' 12% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu 6 mg/kg. It-tajters tal-antikorp kienu b'mod partikolari oghla fil-grupp ta' 3 mg/kg meta mqabbel ma' dak ta' 6 mg/kg.

Infezzjonijiet

Infezzjonijiet sehhew f'68% (41/60) tat-tfal li kienu qed jirċievu 3 mg/kg fuq perjodu ta' 52 gimgha, 65% (37/57) tat-tfal li kienu qed jirċievu infliximab 6 mg/kg fuq perjodu ta' 38 gimgha u 47% (28/60) tat-tfal li kienu qed jirċievu placebo fuq perjodu ta' 14-il gimgha (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti tfal bil-marda ta' Crohn

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin kienu rrapportati b'mod aktar komuni f'pazjenti tfal bil-marda ta' Crohn (ara sezzjoni 5.1) milli f'pazjenti adulti bil-marda ta' Crohn: anemija (10.7%), demm fl-ippurgar (9.7%), lewkopenja (8.7%), fwawar (8.7%), infezzjonijiet virali (7.8%), newtropenija (6.8%), infezzjoni kkawżata minn batterja (5.8%), u reazzjoni allergika fil-passaġġ respiratorju (5.8%). Barra minn hekk, ġie rrapportat ksur fl-għadam (6.8%), madankollu, ma ġiex stabbilit jekk il-kawża kinitx il-medicina. Affarijiet ohra li jridu jiġu kkunsidrati qegħdin spjegati hawn taht.

Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni

Fl-istudju dwar il-marda ta' Crohn fit-tfal, 17.5% tal-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali hassew 1 jew aktar reazzjonijiet tal-infuzjoni. Ma kien hemm l-ebda reazzjonijiet serji għall-infuzjoni, u 2 individwi fl-istudju dwar il-marda ta' Crohn fit-tfal kellhom reazzjonijiet anafilattiċi li ma kinux serji.

Immunogeniċità

Antikorpi għal infliximab instabu fi 3 (2.9%) pazjenti tfal.

Infezzjonijiet

Fl-istudju dwar il-marda ta' Crohn fit-tfal, infezzjonijiet kienu rrapportati f'56.3% tal-individwi li ntgħażlu b'mod każwali kkurati b'infliximab. Infezzjonijiet kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti għal individwi li rċewew gimgha q8 għall-kuntrarju ta' gimgha q12 (73.6% u 38.0%, rispettivament), filwaqt li infezzjonijiet serji kienu rrapportati fi 3 individwi f'gimgha q8 u 4 individwi fil-grupp ta' manteniment f'gimgha q12. L-infezzjonijiet li kienu rrapportati b'mod l-aktar komuni kienu

infezzjonijiet tal-parti ta' fuq tal-passaġġ respiratorju u faringite, u l-aktar infezzjoni serja li kienet irrappurtata b'mod l-aktar komuni kienet axcess. Tliet każijiet ta' pulmonite (1 serju) u 2 każijiet ta' herpes zoster (it-tnejn mhux serji) kienu rrappurtati.

Pazjenti pedjatriċi b'kolite bl-ulċeri

B'mod globali, ir-reazzjonijiet avversi rrappurtati fil-prova dwar kolite bl-ulċeri fit-tfal u fl-istudji dwar kolite bl-ulċeri fl-adulti kienu ġeneralment konsistenti. Fil-prova dwar kolite bl-ulċeri fit-tfal, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, faringite, uġiġh addominali, deni u wġiġh ta' ras. L-aktar avveniment avvers komuni kien tahrir tal-kolite bl-ulċeri, li l-inċidenza tiegħu kienet oġhla f'pazjenti fuq skeda ta' dożaġġ ta' q12-il ġimġha vs. kors ta' dożaġġ ta' q8 ġimġhat.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

B'mod globali, 8 (13.3%) mis-60 pazjent ikkurati kellhom esperjenza ta' reazzjoni għall-infużjoni waħda jew aktar, b'4 minn 22 (18.2%) fil-grupp ta' kura ta' manteniment ta' q8 ġimġhat u 3 minn 23 (13.0%) fil-grupp ta' kura ta' manteniment ta' q12-il ġimġha. Ma kinux irrappurtati reazzjonijiet għall-infużjoni serji. Ir-reazzjonijiet għall-infużjoni kienu kollha ta' intensità hafifa jew moderata.

Immunogeniċità

Antikorpi għal infliximab kienu osservati f'4 (7.7%) pazjenti sa ġimġha 54.

Infezzjonijiet

Infezzjonijiet kienu rrappurtati f'31 (51.7%) minn 60 pazjent ikkurat fil-prova dwar kolite bl-ulċeri fit-tfal u 22 (36.7%) kellhom bżonn kura b'sustanza orali jew parenterali kontra l-mikrobi. Il-proporzjon ta' pazjenti b'infezzjonijiet fil-prova dwar kolite bl-ulċeri fit-tfal kien simili għal dak fl-istudju dwar il-marda ta' Crohn fit-tfal iżda oġhla mill-proporzjon fl-istudji dwar kolite bl-ulċeri fl-adulti. L-inċidenza globali ta' infezzjonijiet fil-prova dwar kolite bl-ulċeri fit-tfal kienet ta' 13/22 (59%) fil-grupp ta' kura ta' manteniment ta' kull 8 ġimġhat u ta' 14/23 (60.9%) fil-grupp ta' kura ta' manteniment ta' kull 12-il ġimġha. Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (7/60 [12%]) u faringite (5/60 [8%]) kienu l-aktar infezzjonijiet fis-sistema respiratorja rrappurtati b'mod frekwenti. Infezzjonijiet serji kienu rrappurtati fi 12% (7/60) mill-pazjenti kollha kkurati.

F'dan l-istudju, kien hemm iktar pazjenti fil-grupp ta' età ta' 12-17-il sena milli fil-grupp ta' età ta' 6-11-il sena (45/60 [75.0%]) vs. 15/60 [25.0%]). Filwaqt li n-numru ta' pazjenti f'kull sottogrupp huwa żgħir wisq biex isiru konklużjonijiet definittivi dwar l-effett tal-età fuq avvenimenti ta' sigurtà, kien hemm proporzjonijiet oġhla ta' pazjenti b'avvenimenti avversi serji u twaqqif minhabba avvenimenti avversi fil-grupp ta' età iżgħar milli fil-grupp ta' età akbar. Filwaqt li l-proporzjon ta' pazjenti b'infezzjonijiet kien ukoll oġhla fil-grupp ta' età iżgħar, għall-infezzjonijiet serji, il-proporzjonijiet kienu simili fiż-żewġ gruppi ta' età. Proporzjonijiet globali ta' avvenimenti avversi u reazzjonijiet għall-infużjoni kienu simili bejn il-gruppi ta' età ta' 6 sa 11 u 12 sa 17-il sena.

Esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq

Reazzjonijiet avversi serji spontani ta' wara t-tqegħid fis-suq b'infliximab fil-popolazzjoni pedjatrika kienu jinkludu tumuri malinni inkluzi limfomi taċ-ċelluli T, anormalijiet temporanji fl-enzimi epatiċi, sindromi li jixbhu l-lupus, u awtoantikorpi pożittivi (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Aktar tagħrif dwar popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Fi studji kliniċi dwar artrite rewmatojde, l-inċidenza ta' infezzjonijiet serji kienet akbar f'pazjenti ta' 65 sena u akbar ikkurati b'infliximab flimkien ma' methotrexate (11.3%) minn f'dawk taht il-

65 sena (4.6%). F'pazjenti kkurati b'methotrexate wahdu, l-inċidenza ta' infezzjonijiet serji kienet ta' 5.2% f'pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar meta mqabbla ma' 2.7% f'pazjenti taht il-65 sena (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-ebda każ ta' doża eċċessiva ma ġie rrapportat. Doži b'wahdiet sa 20 mg/kg ġew mogħtija mingħajr effetti tossiċi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, inibituri tal-fattur tan-nekrozi alfa (TNF_{α}), Kodiċi ATC: L04AB02.

Zessly huwa prodott mediċinali bijoloġiku simili. Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Infliximab huwa antikorp kimeriku tal-bniedem-ġrieden monoklonali illi jehel b'affinità kbira kemm mal-forma li tinhall kif ukoll ma' dik transmembranika ta' TNF_{α} izda mhux ma' limfotossina α ($TNFB$).

Effetti farmakodinamiċi

Infliximab jinibixxi l-attività funzjonali ta' TNF_{α} f'varjetà kbira ta' *bioassays in vitro*. Infliximab inibixxa mard fi ġrieden transġeniċi li jżviluppaw poliartrite minhabba espressjoni kostituttiva ta' TNF_{α} uman, u meta nġhata wara l-bidu tal-marda, halla ġogi mherrija jfiegħu. *In vivo*, infliximab malajr jiffurma kumplessi stabbli ma' TNF_{α} uman, proċess li jimxi b'mod parallel mat-telf ta' bjoattività ta' TNF_{α} .

Konċentrazzjonijiet għolja ta' TNF_{α} instabu fil-ġogi ta' pazjenti b'artrite rewmatojde u juru korrelazzjoni ma' zieda fl-attività tal-marda. F'artrite rewmatojde, kura b'infliximab naqqset l-infiltrazzjoni ta' ċelluli infjammatorji f'partijiet infjammati tal-ġogi, kif ukoll l-espressjoni ta' molekuli li jikkontrollaw l-adeżjoni taċ-ċelluli, kimoattrazzjoni u degradazzjoni tat-tessuti. Wara kura b'infliximab, il-pazjenti wrew tnaqqis fil-livelli ta' interleukin 6 (IL-6) fis-serum u proteina reattiva-Ċ (CRP), u zieda fil-livelli ta' emoglobina f'pazjenti b'artrite rewmatojde b'livelli aktar baxxi ta' emoglobina, meta mqabbel mal-linja bażi. Minbarra dan, ma kien hemm l-ebda tnaqqis sinifikanti fin-numru ta' limfoċiti fid-demem periferali jew fir-rispons proliferattiv għal stimulazzjoni mitogenika *in vitro* meta mqabbel maċ-ċelluli ta' pazjenti mhux ikkurati. F'pazjenti bi psorjasi, il-kura b'infliximab irriżultat fi tnaqqis tal-infjammazzjoni u normalizzazzjoni tad-differenzazzjoni tal-keratinoċiti fi plakkek psorjatiċi. F'artrite psorjatika, kura fuq perjodu qasir b'infliximab naqqas in-numru ta' ċelluli T u l-vini tad-demem fis-synovium u ġilda prosjatika.

Evalwazzjoni istoloġika ta' bijopsiji mill-musrana l-kbira, meħudin qabel u 4 ġimġhat wara l-ghoti ta' infliximab, żvelat tnaqqis sostanzjali fit- TNF_{α} li seta' jiġi osservat. Kura b'infliximab f'pazjenti bil-marda ta' Crohn kien ukoll assoċjat ma' tnaqqis sostanzjali fil-marker infjammatorju tas-serum,

CRP, li ġeneralment ikun għoli. L-għadd totali ta' ċelluli bojod periferiċi tad-demem kien affetwat minimament f'pazjenti li ngħataw infliximab, għalkemm bidliet fil-limfoċiti, monoċiti u newtrofili wrew ċaqliq lejn firxa normali. Ċelluli mononukleari periferiċi tad-demem (PBMK) mehuda minn pazjenti li ngħataw infliximab ma wrew l-ebda tnaqqis fir-rispons proliferattiv għal stimuli meta mqabbla ma' pazjenti mhux fuq kura, u ma kinux osservati bidliet sostanzjali fil-produzzjoni ta' ċitokini minn PBMK stimolati wara kura b'infliximab. Analizi ta' ċelluli mononukleari tal-lamina propria miksuba permezz ta' bijopsija tal-mukuża tal-musrana wriet li kura b'infliximab ikkawżat tnaqqis fin-numru ta' ċelluli li kienu kapaċi jesprimu TNF_{α} u interferon γ . Minn studji histologiċi oħra kien hemm evidenza li kura b'infliximab inaqqas l-infiltrazzjoni ta' ċelluli infjammatorji fil-partijiet affettwati tal-musrana u l-preżenza ta' markers kolite f'dawn il-postijiet. Studji endoskopici tal-mukuża tal-imsaren wrew evidenza ta' fejqan tal-mukuża f'pazjenti kkurati b'infliximab.

Effikaċja klinika u sigurtà

Artrite rewmatojde fl-adulti

L-effikaċja ta' infliximab kienet evalwata f'żewġ studji importanti ħafna multiċentriċi, li fihom il-partecipanti ntgħazlu b'mod każwali, double-blind. Fiz-żewġ studji, l-użu fl-istess hin ta' dozi stabbli ta' folic acid, kortikosteroidi orali (≤ 10 mg/jum) u/jew mediċini antiinfjammatorji mhux steroidi (NSAIDs) ġie permess.

Il-punti ahħarin ewlenin kienu t-tnaqqis fis-sinjali u s-sintomi kif imkejla skont il-kriterji tal-American College of Rheumatology (ACR 20 għal studju 1 (deskritt hawn taħt), *landmark* ACR-N għal studju 2 (deskritt hawn taħt)), il-prevenzjoni ta' ħsara strutturali fil-ġogi, u t-titjib fil-funzjoni fiżika. Tnaqqis fis-sinjali u s-sintomi kien definit bħala titjib ta' mill-inqas 20% (ACR 20) fin-numru ta' ġogi kemm dawk teneri kif ukoll dawk minfuħin, u fi tlieta minn dawn il-5 kriterji: (1) l-evalwazzjoni globali tal-evalwatur, (2) l-evalwazzjoni globali tal-pazjent, (3) kejl tal-funzjonalità/diżabiltà, (4) skala viżwali analoga tal-uġiħ u (5) rata ta' sedimentazzjoni tal-eritroċiti jew proteina reattiva-Ċ. ACR-N juża l-istess kriterji bħal ACR 20, ikkalkulat billi jittiehed l-aktar perċentwali baxx ta' titjib fl-għadd ta' ġogi minfuħin, u l-medjan tal-bqija tal-5 komponenti tar-rispons tal-ACR. Ħsara strutturali fil-ġogi (tmermir u tidjiq fl-ispazju tal-ġogi) kemm fl-idejn kif ukoll fis-saqajn tkejjlet permezz tal-bidla mil-linja bażi fil-punteġġ totali ta' modifikat ta' van der Heijde Sharp (0-440). Il-Kwestjonarju Dwar l-Evalwazzjoni tas-Saħħa (HAQ; skala 0-3) intuża biex titkejjel il-medja tal-bidla tal-punteġġi mil-linja bażi mal-hin, fil-funzjoni fiżika.

Studju 1 evalwa r-risponsi f'gimgha 30, 54 u 102 fl-istudju kkontrollat bi placebo fuq 428 pazjent b'artrite rewmatojde attiva minkejja l-kura b'methotrexate. Madwar 50% tal-pazjenti kienu f'Klassi III funzjonali. Pazjenti rċevew placebo, 3 mg/kg jew 10 mg/kg infliximab f'gimghat 0, 2 u 6, u mbagħad kull 4 jew 8 gimghat minn hemm 'il quddiem. Il-pazjenti kollha kienu fuq dozi stabbli ta' methotrexate (medjan 15 mg/gimgha) għal 6 xhur qabel ma rreġistraw u kellhom jibqgħu fuq dozi stabbli matul l-istudju.

Ir-riżultati tal-gimgha 54 (ACR 20, HAQ u l-punteġġ totali modifikat ta' van der Heijde Sharp) qed jintwerew f'Tabella 3. Livelli oghla ta' rispons kliniku (ACR 50 u ACR 70) kienu osservati fil-gruppi kollha li ngħataw infliximab fit-30 u l-gimgha 54 mqabbel ma' methotrexate wahdu.

Tnaqqis fir-rata ta' avvanz tal-ħsara strutturali fil-ġogi (tmermir u tidjiq fl-ispazju tal-ġogi) ġie osservat mal-gimgha 54 fil-gruppi kollha li ngħataw infliximab (Tabella 3).

L-effetti osservati mal-gimgha 54 nżammu matul il-102 gimghat. Minhabba f'għadd ta' pazjenti li rtiraw mill-kura, id-daqs tad-differenza fl-effett bejn infliximab u l-grupp li ngħata methotrexate wahdu ma jistax ikun definit.

Tabella 3
Effetti fuq ACR 20, hsara strutturali fil-ġogi u funzjoni fiżika fl-ġimgha 54, studju 1

	Kontroll I ^a	infiximab ^b				Kollha infiximab ^b
		3 mg/kg q 8 ġim ghat	3 mg/kg q 4 ġim ghat	10 mg/kg q 8 ġimghat	10 mg/k g q 4 ġimghat	
Pazjenti b'reazzjoni ACR 20 / Pazjenti evalwati (%) ^c	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Punteġġ totali ^d (punteġġ van der Heijde Sharp)						
Bdil mil-linja bażi (Medja ± SD ^e)	7.0 ± 10.3	1.3 ± 6.0	1.6 ± 8.5	0.2 ± 3.6	-0.7 ± 3.8	0.6 ± 5.9
Medjan ^c (Firxa interkwartili)	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)
Pazjenti li ma marrux għall- agħar/pazjenti evalwati (%) ^c	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
Bdil fl-HAQ mil-linja bażi fuq medda ta' żmien ^e (pazjenti evalwati)	87	86	85	87	81	339
Medja ± SD ^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 kontroll = il-pazjenti kollha kellhom RA attiv minkejja kura b'dożi stabbli ta' methotrexate għal sitt xhur qabel ma ddahhlu fl-istudju u kellhom jibqgħu fuq dożi stabbli matul l-istudju. Użu fl-istess hin ta' kortikosteroidi orali (≤ 10 mg/kuljum) u/jew NSAIDs ġie permiss, u ngħataw supplementi ta' folate.

^b id-dożi kollha ta' infiximab ngħataw flimkien ma' methotrexate u folate b'xi wħud fuq kortikosteroidi u/jew NSAIDs.

^c p < 0.001, għal kull grupp li ngħata infiximab vs. kontroll

^d valuri akbar juru iktar hsara fil-ġogi.

^e HAQ = Kwestjonarju Dwar l-Evalwazzjoni tas-Sahħa; valuri ikbar jindikaw inqas diżabilità.

Studju 2 evalwa r-rispons mal-ġimgha 54 f'1 004 pazjenti li qatt ma ngħataw methotrexate (marda tkun ilha ≤ 3 snin, medjan 0.6 sena) b'artrite rewmatojde attiva li tkun feġġet kmieni (l-ghadd medjan tal-ġogi minfuħin u teneri ta' 19 u 31 rispettivament). Il-pazjenti kollha rċevew methotrexate (ottimizzati għal 20 mg/kg mat-8 ġimgha) u jew placebo, 3 mg/kg jew 6 mg/kg infiximab f'ġimghat 0, 2, u 6 u kull 8 ġimghat minn hemm 'il quddiem. Ir-rizultati minn ġimgha 54 qed jidhru f'Tabella 4.

Wara ġimgha 54 ta' kura, iż-żewġ dożi ta' infiximab + methotrexate irrizultaw f'aktar titjib statistikament sinifikanti fis-sinjali u s-sintomi mqabbla ma' methotrexate wahdu kif imkejjel mill-proporzjon ta' nies li kisbu rispons ACR 20, 50 u 70.

Fi studju 2, aktar minn 90% tal-pazjenti kellhom mill-anqas żewġ X-rays li setgħu jkunu evalwati. Tnaqqis fir-rata tal-avvanz fil-hsara strutturali ġie osservat mat-30 u ġimgha 54 fil-gruppi ta' infiximab + methotrexate meta mqabbla ma' methotrexate wahdu.

Tabella 4
Effetti fuq l-ACRn, hsara strutturali fuq il-ġogi u funzjoni fizika f'ġimgha 54, studju 2

	Placebo + MTX	Infliximab + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Flimkien
Individwi li ntgħażlu b'mod każwali	282	359	363	722
Perċentwali fit-titjib tal-ACR				
Medja ± SD ^a	24.8 ± 59.7	37.3 ± 52.8	42.0 ± 47.3	39.6 ± 50.1
Bidla mil-linja bażi fit-total tal-punteġġ van der Heijde modifikat Sharp ^b				
Medja ± SD ^a	3.70 ± 9.61	0.42 ± 5.82	0.51 ± 5.55	0.46 ± 5.68
Medjan	0.43	0.00	0.00	0.00
Titjib mil-linja bażi fl-HAQ li nkiseb bhala medja meħuda maż-żmien minn ġimgha 30 sa ġimgha 54 ^c				
Medja ± SD ^d	0.68 ± 0.63	0.80 ± 0.65	0.88 ± 0.65	0.84 ± 0.65

^a p < 0.001, għal kull grupp li ngħata kura b'infliximab vs. kontroll.

^b aktar ma jkun għoljin il-valuri, aktar tkun il-hsara fil-ġogi.

^c HAQ = Kwestjonarju fuq l-Evalwazzjoni tas-Sahħa; aktar ma jkun għoljin il-valuri jindikaw anqas diżabilità.

^d p = 0.030 u < 0.001 għall-gruppi ta' kura b'3 mg/kg u 6 mg/kg rispettivament vs. placebo + MTX.

Tagħrif li jindika li jkun aħjar li d-doża tiġi miżjuda bil-mod b'artrite rewmatojde jiġi minn studju 1, studju 2 u studju 3. Studju 3 kien studju li fih il-partiċipanti ntgħażlu b'mod każwali, multiċentriku, double-blind, bi 3 partijiet tal-istudji, ta' grupp parallel. F'wiehed mill-partijiet tal-istudji (grupp 2, n = 329), pazjenti li ma kellhomx rispons adegwat kellhom id-dożi titrati b'inkrementi ta' 1.5 mg/kg minn 3 sa 9 mg/kg. Il-maġġoranza (67%) ta' dawn il-pazjenti ma kellhomx bżonn xi titrazzjoni fid-doża. Mill-pazjenti li kellhom bżonn żieda fid-doża, 80% kisbu rispons kliniku u l-maġġoranza (64%) ta' dawn kellhom bżonn bidla wahda biss ta' 1.5 mg/kg.

Marda ta' Crohn fl-adulti

Kura ta' induzzjoni fil-marda ta' Crohn attiva b'mod moderat sa qawwi

L-effikaċja ta' kura b'doża wahda ta' infliximab kien evalwat f'108 pazjenti bil-marda ta' Crohn attiva (Indiċi ta' Attività tal-marda ta' Crohn (CDAI) $\geq 220 \leq 400$) fi studju li fih il-partiċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blinded, ikkontrollat bi placebo u li juri rispons għad-doża. Minn dawn il-108 pazjent, 27 kienu kkurati bid-doża rakkomandata ta' infliximab 5 mg/kg. Il-pazjenti kollha ma kellhomx rispons adegwat għal terapiji konvenzjonali li kienu ngħataw qabel. L-użu fl-istess hin ta' dozi stabbli ta' terapiji konvenzjonali, ġie permess u 92% tal-pazjenti komplew jingħataw dawn it-terapiji.

Il-punt aħħari primarju kien il-proporzjon tal-pazjenti li kellhom rispons kliniku, definit bhala tnaqqis fil-CDAI ta' ≥ 70 punt mil-linja bażi fl-evalwazzjoni tar-4 ġimgha u mingħajr żieda fl-użu ta' prodotti mediċinali jew kirurgija għall-marda ta' Crohn. Pazjenti li kellhom rispons fir-4 ġimgha kienu segwiti sat-12-il ġimgha. Il-punti aħħarin sekondarji kienu jinkludu l-proporzjon ta' pazjenti b'fejqa kliniku fir-4 ġimgha (CDAI < 150) u rispons kliniku maż-żmien.

Fir-4 ġimgha, wara l-ghoti ta' doża wahda tal-mediċina studjata, 22/27 (81%) tal-pazjenti kkurati b'infliximab li ngħataw doża ta' 5 mg/kg kellhom rispons kliniku kontra 4/25 (16%) tal-pazjenti li ngħataw placebo (p < 0.001). Fir-raba' ġimgha wkoll, 13/27 (48%) tal-pazjenti li ngħataw infliximab kellhom fejqa kliniku mill-marda (CDAI < 150) kontra 1/25 (4%) tal-pazjenti li ngħataw placebo. Rispons kien osservat fi żmien ġimagħtejn, bl-akbar rispons f'4 ġimghat. Meta saret l-aħħar osservazzjoni wara 12-il ġimgha, 13/27 (48%) tal-pazjenti li ngħataw infliximab kienu għadhom qed juru rispons.

Kura ta' manteniment fil-marda ta' Crohn attiva b'mod moderat sa qawwi fl-adulti

L-effikaċja ta' infużjonijiet ripetuti ta' infliximab kienu studjati fi studju kliniku li dam sena (studju 4). B'kollox 573 pazjenti bil-marda ta' Crohn attiva b'mod moderat sa sever ($\text{CDAI} \geq 220 \leq 400$) irċevew infużjoni waħda ta' 5 mg/kg f'gimgha 0. 178 mill-580 pazjent irreġistrat (30.7%) kienu definiti bhala li kellhom marda severa (punteġġ $\text{CDAI} > 300$ u kortikosteroidi fl-istess hin u/jew immunosoppressanti) jikkorrispondu għall-popolazzjoni definita fl-indikazzjoni (ara sezzjoni 4.1). F'gimgha 2, il-pazjenti kollha kienu evalwati għar-rispons kliniku u li fih il-parteciċpanti ntgħażlu b'mod każwali f'wieħed minn tliet gruppi ta' kura: grupp ta' manteniment li ngħata placebo, grupp ta' manteniment li ngħata 5 mg/kg u grupp ta' manteniment li ngħata 10 mg/kg. It-tliet gruppi rċievew infużjonijiet ripetuti f'gimgha 2, f'gimgha 6, u mbagħad kull 8 gimghat.

Mill-573 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali, 335 (58%) kisbu rispons kliniku sa gimgha 2. Dawn il-pazjenti kienu kklassifikati bhala persuni li rrispondew sa gimgha 2 u kienu inkluzi fl-analiżi primarja (ara Tabella 5). Fost il-pazjenti kklassifikati bhala persuni li ma rrispondewx f'gimgha 2, 32% (26/81) fil-grupp ta' manteniment fuq placebo u 42% (68/163) fil-grupp fuq infliximab kisbu rispons kliniku sas-6 gimgha. Ma kienx hemm differenza bejn il-gruppi fin-numru ta' dawk li kellhom rispons aktar tard minn hemm 'il quddiem.

Il-ko-punti aħharin ewlenin kienu l-proporzjon ta' pazjenti fit-tnaqqis kliniku ($\text{CDAI} < 150$) f'gimgha 30 u ż-żmien sakemm intilef ir-rispons sa gimgha 54. It-tnaqqis gradwali fil-kortikosteroidi kien permess wara gimgha 6.

Tabella 5

Effetti fuq ir-rispons u r-rata ta' tnaqqis f'pazjenti b'marda ta' Crohn attiva b'mod moderat sa sever, dejta minn studju 4 (persuni li rrispondew sa gimgha 2)

	Studju 4 (persuni li rrispondew ta' gimgha 2)		
	% ta' Pazjenti		
	Manteniment bi Placebo (n = 110)	Manteniment b'Infliximab 5 mg/kg (n = 113) (Valur p)	Manteniment b'Infliximab 10 mg/kg (n = 112) (Valur p)
Medja taż-żmien sakemm intilef ir-rispons sa gimgha 54	19-il gimgha	38 gimgha (0.002)	> 54 gimgha (< 0.001)
Gimgha 30			
Rispons Kliniku ^a	27.3	51.3 (< 0.001)	59.1 (< 0.001)
Tnaqqis Kliniku	20.9	38.9 (0.003)	45.5 (< 0.001)
Tnaqqis Mingħajr Sterojdi	10.7 (6/56)	31.0 (18/58) (0.008)	36.8 (21/57) (0.001)
Gimgha 54			
Rispons Kliniku ^a	15.5	38.1 (< 0.001)	47.7 (< 0.001)
Tnaqqis Kliniku	13.6	28.3 (0.007)	38.4 (< 0.001)
Tnaqqis Mingħajr Sterojdi	5.7 (3/53)	17.9 (10/56) (0.075)	28.6 (16/56) (0.002)

^a Tnaqqis fis-CDAI $\geq 25\%$ u ≥ 70 punt.

^b CDAI < 150 kemm f'gimgha 30 kif ukoll f'54 u mhux jirċievu kortikosteroidi fit-3 xhur qabel gimgha 54 fost il-pazjenti li kienu qed jirċievu kortikosteroidi fil-linja bażi.

Minn gimgha 14, il-pazjenti li kellhom rispons għall-kura, iżda li imbagħad tilfu l-benefiċċju kliniku tagħhom, thallew jaqilbu għal doża ta' infliximab ta' 5 mg/kg oghla mid-doża li għaliha kienu ntgħażlu b'mod każwali oriġinarjament. Disa' u tmenin fil-mija (50/56) tal-pazjenti li tilfu r-rispons kliniku fuq infliximab 5 mg/kg bhala terapija ta' manteniment wara gimgha 14 kellhom rispons għal kura b'infliximab 10 mg/kg.

Titjib fil-miżuri tal-kwalità tal-hajja, tnaqqis fil-każijiet li kienu jehtieġu jmorru l-isptar minhabba l-marda u l-użu tal-kortikosteroidi ġew osservati fil-gruppi ta' manteniment b'infliximab meta mqabbel mal-grupp ta' manteniment bi placebo f'gimgha 30 u 54.

Infliximab b'AZA jew minghajru kien evalwat fi studju komparatur b'mod attiv, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind ta' 508 pazjenti adulti b'marda ta' Crohn minn moderata sa severa ($CDAI \geq 220 \leq 450$) li qatt ma kienu hađu sustanzi bijoloġiċi u immunosoppressanti u li kellhom il-marda għal tul ta' żmien medjan ta' 2.3 snin. Fil-linja bażi 27.4% tal-pazjenti kienu qed jirċievu kortikosteroidi sistemiċi, 14.2% tal-pazjenti kienu qed jirċievu budesonide, u 54.3% tal-pazjenti kienu qed jirċievu komposti ta' 5-ASA. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu terapija b'ASA waħdu, terapija b'infliximab waħdu, jew terapija mħallta ta' AZA flimkien ma' infliximab. Infliximab ingħata f'doża ta' 5 mg/kg fil-ġimghat 0, 2, 6, u mbagħad kull 8 ġimghat. AZA ngħata f'doża ta' 2.5 mg/kg kuljum.

Il-punt aħhari primarju tal-istudju kien in-nuqqas totali ta' sinjali u sintomi kliniċi minghajr kortikosteroidi f'ġimgha 26, definit bħala daww il-pazjenti b'nuqqas totali ta' sinjali u sintomi kliniċi ($CDAI$ ta' < 150) li, għal mill-anqas 3 ġimghat, ma kinux hađu kortikosteroidi sistemiċi mill-halq (prednisone jew ekwivalenti) jew budesonide f'doża ta' > 6 mg/kuljum. Għar-riżultati ara t-Tabella 6. Il-proporzjonijiet ta' pazjenti b'fejqa tal-membrana mukuża f'ġimgha 26 kienu oghla b'mod sinifikanti fil-gruppi tal-kombinazzjoni ta' infliximab flimkien ma' AZA (43.9%, $p < 0.001$) u ta' terapija b'infliximab waħdu (30.1%, $p = 0.023$) meta mqabbla mal-grupp ta' terapija b'AZA waħdu (16.5%).

Tabella 6
Perċentwali ta' pazjenti bil-marda ta' Crohn li kisbu nuqqas totali tas-sinjali u s-sintomi kliniċi minghajr kortikosteroidi f'ġimgha 26

	Kura b'AZA waħdu	Kura b'infliximab waħdu	Kura mħallta b'infliximab + AZA
Ġimgha 26			
Il-pazjenti kollha ntgħażlu b'mod każwali	30.0% (51/170)	44.4% (75/169) ($p = 0.006$)*	56.8% (96/169) ($p < 0.001$)*

* Il-valuri P jirrappreżentaw kull grupp ta' kura b'infliximab vs. terapija b'AZA waħdu.

Tendenzi jixxiebhu fil-kisba ta' nuqqas totali ta' sinjali u sintomi kliniċi minghajr kortikosteroidi kienu osservati f'ġimgha 50. Barra dan, titjib fil-kwalità tal-hajja kif imkejjet b'IBDQ kien osservat b'infliximab.

Kura ta' induzzjoni għal marda ta' Crohn fistulizzanti attiva

L-effikaċja kien ukoll studjat fi studju li ntgħażlu b'mod każwali, double-blinded, ikkontrollat bi placebo f'94 pazjent bil-marda ta' Crohn fistulizzanti li kellhom fistuli li kienu ilhom mill-inqas 3 xhur. Wiehed u tletin minn dawn il-pazjenti kienu kkurati b'infliximab 5 mg/kg. Madwar 93% tal-pazjenti qabel kienu ngħataw antibjotiċi jew terapija immunosoppressiva.

L-użu fl-istess hin ta' dozi stabbli ta' terapiji konvenzjonali kien permess, u 83% mill-pazjenti baqgħu jirċievu mill-inqas waħda minn dawn it-terapiji. Il-pazjenti ngħataw tliet dozi jew ta' placebo jew ta' infliximab f'ġimghat 0, 2 u 6. Il-pazjenti kienu segwiti sas-26 ġimgha. Il-punt aħhari primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kellhom rispons kliniku, definit bħala tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mil-linja bażi fin-numru ta' fistuli li jnixxu meta jkunu magħfusa bil-mod mill-inqas f'żewġ eżamijiet konsekuttivi (b'4 ġimghat bejniethom), minghajr żieda fl-użu tal-prodotti mediċinali jew kirurġija għal marda ta' Crohn.

Tmienja u sittin fil-mija (21/31) tal-pazjenti li ngħataw infliximab b'kors b'doża ta' 5 mg/kg kellhom reazzjoni klinika kontra 26% (8/31) tal-pazjenti li ngħataw placebo ($p = 0.002$). Iż-żmien medjan sakemm beda r-rispons fil-grupp li ngħata infliximab kien ta' ġimagħtejn. Id-dewmien medju tar-rispons kien ta' 12-il ġimgha. Barra dan, kien hemm għeluq tal-fistuli kollha f'55% tal-pazjenti li ngħataw infliximab meta mqabbel ma' 13% tal-pazjenti li ngħataw placebo ($p = 0.001$).

Kura ta' manteniment fil-marda ta' Crohn fistulizzanti attiva

L-effikaċja ta' infużjonijiet ripetuti ta' infliximab f'pazjenti bil-marda ta' Crohn fistulizzanti kienet studjati fi studju kliniku ta' sena (Studju kliniku 5). B'kollox 306 pazjent ngħataw 3 dożi ta' 5 mg/kg infliximab f'gimghat 0, 2 u 6. Fil-linja bażi, 87% tal-pazjenti kellhom fistuli perianali, 14% kellhom fistuli fl-addome, 9% kellhom fistuli rektovaġinali. Il-punteġġ CDAI medjan kien 180. F'gimgha 14, 282 pazjent kienu evalwati għar-rispons kliniku u tqassmu b'mod li ntgħazlu b'mod każwali biex jingħataw placebo jew 5 mg/kg infliximab kull 8 gimghat sas-46 gimgha.

Persuni li rrispondew sa Ġimgha 14 (195/282) kienu analizzati għall-punt ahħari primarju, li kien iż-żmien minn meta ntgħazlu b'mod każwali sakemm tilfu r-rispons (ara Tabella 7). It-tnaqqis gradwali tal-kortikosteroidi kien permess wara ġimgha 6.

Tabella 7
Effetti fuq ir-rata ta' rispons f'pazjenti bil-marda ta' Crohn fistulizzanti, dejta minn studju 5 (persuni li rrispondew sa ġimgha 14)

	Studju 5 (Persuni li rrispondew sa ġimgha 14)		
	Manteniment bi Placebo (n = 99)	Manteniment b'Infliximab (5 mg/kg) (n = 96)	Valur p
Medja taż-żmien sakemm intilef ir-rispons sa ġimgha 54	14-il ġimgha	> 40 ġimgha	< 0.001
Ġimgha 54			
Rispons Fistula (%) ^a	23.5	46.2	0.001
Rispons fistula komplet (%) ^b	19.4	36.3	0.009

^a Tnaqqis ta' $\geq 50\%$ mill-linja bażi fin-numru ta' fistuli li kienu qed inixxu fuq perjodu ta' ≥ 4 ġimghat.

^b Ma kien hemm l-ebda fistula li tnixxi.

Minn ġimgha 22, pazjenti li fil-bidu kellhom rispons għall-kura u mbagħad tilfu r-rispons tagħhom kienu eliġibbli biex jinqalbu għall-kura mill-ġdid attiva kull 8 ġimghat b'doża ta' infliximab 5 mg/kg oghla mid-doża li għaliha ntgħazlu b'mod każwali originarjament. Fost il-pazjenti fil-grupp fuq infliximab 5 mg/kg li qalbu minhabba li tilfu r-rispons għal fistuli wara ġimgha 22, 57% (12/21) kellhom rispons għall-kura mill-ġdid b'infliximab 10 mg/kg kull 8 ġimghat.

Ma kien hemm l-ebda differenza sinifikanti bejn placebo u infliximab fil-proporzjon ta' pazjenti li l-fistuli tagħhom baqgħu kollha magħluqa sal-ġimgha 54, għal sintomi bħal proktalgja, qradi u infezzjonijiet fis-sistema awrinarja jew fin-numru ta' fistuli godda li jiżviluppaw waqt il-kura.

It-terapija ta' manteniment b'infliximab kull 8 ġimghat naqqset b'mod sinifikanti n-numru ta' każijiet li kienu jehtieġu li jmorru l-isptar jew jiġu operati minhabba l-marda meta mqabbla mal-placebo. Minbarra hekk, gie osservat tnaqqis fl-użu tal-kortikosteroidi u titjib fil-kwalità tal-hajja.

Kolite ulċerattiva fl-adulti

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' infliximab kienu evalwati f'żewġ studji kliniċi (studji 6 u 7) li fihom il-partecipanti ntgħazlu b'mod każwali, double blind, ikkontrollati bi placebo f'pazjenti adulti b'kolite ulċerattiva attiva b'mod moderat sa sever (Punteġġ Mayo 6 sa 12; Sottopunteġġ tal-endoskopija ≥ 2) b'rispons inadegwat għat-terapija konvenzjonali [kortikosteroidi orali, aminosalicylates u/jew immunomodulatori (6-MP, AZA)]. Dożi stabbli ta' aminosalicylates orali, kortikosteroidi, u/jew agenti immunomodulatori mogħtija fl-istess hin kienu permessi. Fiz-żewġ studji, li fihom il-pazjenti ntgħazlu b'mod każwali biex jirċievu placebo, jew 5 mg/kg infliximab, jew 10 mg/kg infliximab f'gimgha 0, 2, 6, 14 u 22, u fi studju 6 f'gimghat 30, 38, u 46. It-tnaqqis gradwali ta' kortikosteroidi kien permess wara ġimgha 8.

Tabella 8
Effetti fuq ir-rispons kliniku f'pazjenti adulti b'kolite ulċerattiva attiva b'mod moderat sa sever, tnaqqis kliniku u fejqan tal-mukuża f'gimghat 8 u 30. Dejta kollettiva minn studji 6 u 7

	Placebo	Infliximab		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Flimkien
Individwi li ntgħazlu b'mod każwali	244	242	242	484
Perċentwali ta' individwi b'rispons kliniku u b'rispons kliniku sostnut				
Rispons kliniku f'gimgha 8 ^a	33.2%	66.9%	65.3%	66.1%
Rispons kliniku f'gimgha 30 ^a	27.9%	49.6%	55.4%	52.5%
Rispons sostnut (rispons kliniku f'gimgha 8 kif ukoll f'gimgha 30) ^a	19.3%	45.0%	49.6%	47.3%
Perċentwali ta' individwi li kellhom tnaqqis kliniku u tnaqqis sostnut				
Rispons kliniku f'gimgha 8 ^a	10.2%	36.4%	29.8%	33.1%
Rispons kliniku f'gimgha 30 ^a	13.1%	29.8%	36.4%	33.1%
Rispons sostnut (rispons kliniku f'gimgha 8 kif ukoll f'gimgha 30) ^a	5.3%	19.0%	24.4%	21.7%
Perċentwali ta' individwi b'fejqan tal-mukuża				
Fejqan tal-mukuża f'gimgha 8 ^a	32.4%	61.2%	60.3%	60.7%
Fejqan tal-mukuża f'gimgha 30 ^a	27.5%	48.3%	52.9%	50.6%

^a p < 0.001, għal kull grupp ta' infliximab vs. placebo.

L-effikaċja ta' infliximab f'gimgha 54 kienet evalwata fi studju 6. Wara gimgha 54, 44.9% tal-pazjenti fil-grupp ta' kura b'infliximab kombinat kellhom rispons kliniku meta mqabbla ma' 19.8% fil-grupp ta' placebo (p < 0.001). Tnaqqis kliniku u fejqan tal-mukuża sehhew fi proporzjon akbar ta' pazjenti fil-grupp ta' kura li kienu fuq infliximab kombinat meta mqabbla mal-grupp ta' kura fuq il-placebo f'gimgha 54 (34.6% vs 16.5%, p < 0.001 u 46.1% vs 18.2%, p < 0.001, rispettivament).

Il-proporzjonijiet tal-pazjenti b'rispons sostnut u tnaqqis sostnut f'gimgha 54 kien akbar fil-grupp ta' kura b'infliximab milli fil-grupp ta' kura bil-placebo (37.9% vs. 14.0%, p < 0.001, u 20.2% vs 6.6%, p < 0.001, rispettivament).

Proporzjon akbar ta' pazjenti fil-grupp ta' kura b'infliximab kombinat setgħu jwaqqfu l-kortikosteroidi fil-waqt li baqgħu bi tnaqqis kliniku meta mqabbla ma' grupp ta' kura bi placebo kemm f'gimgha 30 (22.3% vs 7.2%, p < 0.001, dejta ta' studju 6 & studju 7 mgħaqqdin flimkien) u gimgha 54 (21.0% vs. 8.9%, p = 0.022, dejta ta' studju 6).

L-analizi tad-dejta migbura flimkien minn studju 6 u studju 7 u l-estenzjonijiet tagħhom, analizzati mill-linja bazi tul l-gimgha 54, wriet tnaqqis fin-numru tal-pazjenti li ddaħħlu l-isptar minhabba każijiet relatati ma' kolite ulċerattiva u operazzjonijiet kirurġiċi bil-kura b'infliximab. In-numru ta' dawk li kellhom imorru l-isptar minhabba kolite ulċerattiva kien aktar baxx b'mod sinifikanti fil-gruppi ta' kura b'5 u 10 mg/kg infliximab milli fil-grupp tal-placebo (il-medja tan-numru ta' dawk li marru l-isptar għal kull 100 sena ta' individwu: 21 u 19 kontra 40 fil-grupp tal-placebo; p = 0.019 u p = 0.007, rispettivament). In-numru ta' operazzjonijiet kirurġiċi relatati mal-kolite ulċerattiva kien ukoll aktar baxx fil-gruppi ikkurati b'5 u 10 mg/kg infliximab milli fil-grupp tal-placebo (il-medja tan-numru ta' dawk li kellhom operazzjonijiet kirurġiċi għal kull 100 sena ta' individwu: 22 u 19 kontra 34; p = 0.145 u p = 0.022, rispettivament).

Il-proporzjon tal-individwi li għamlu kolektomija f'kwalunkwe hin tul gimgha 54 wara l-ewwel infużjoni tal-istudju kienu migbura u mgħaqqdin minn studju 6 u studju 7 u l-estenzjonijiet tagħhom. Kien hemm anqas individwi li għamlu kolektomija fil grupp ta' 5 mg/kg infliximab (28/242 jew 11.6% [N.S.]) u l-grupp ta' 10 mg/kg infliximab (18/242 jew 7.4% [p = 0.011]) milli fil-grupp tal-placebo (36/244; 14.8%).

It-tnaqqis fl-inċidenza tal-kolektomija kienet eżaminata wkoll fi studju iehor li fih il-parteċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double blind f'pazjenti fl-isptar (n = 45) b'kolite ulċerattiva moderata sa severa li ma kellhomx rispons għal kortekosteroidi fil-vini u li għalhekk kellhom riskju akbar li jkollhom kolektomija. Kien hemm numru anqas b'mod sinifikanti ta' kolektomiji fit-3 xhur tal-istudju f'pazjenti li rċevew doża waħda ta' 5 mg/kg infliximab meta mqabbla ma' pazjenti li rċevew placebo (29.2% kontra 66.7% rispettivament, p = 0.017).

Fi studju 6 u studju 7, infliximab tejjeb il-kwalità tal-ħajja, u dan ġie kkonfermat b'titjib statistikament sinifikanti kemm f'kejl speċifiku għall-marda, IBDQ, kif ukoll f'titjib fi sħarriġ qasir ġeneriku SF-36 b'36 mistoqsija.

Ankylosing spondylitis fl-adulti

L-effikaja u s-sigurtà ta' infliximab kienu evalwati f'żewġ studji, 8 u 9, multiċentriċi, double-blind, ikkontrollati bi placebo f'pazjenti b'ankylosing spondylitis attiva (Indiċi tal-Marda Ankylosing Spondylitis ta' Bath [BASDAI] punteġġ ≥ 4 u wġiħ fis-sinsla ≥ 4 fuq skala minn 1 - 10).

Fl-ewwel studju (studju 8), li kellu fażi ta 3 xhur double-blind, 70 pazjent irċevew jew 5 mg/kg infliximab jew placebo f'ġimghat 0, 2, 6 (35 pazjent f'kull grupp). F'ġimgha 12, pazjenti fuq placebo inqalbu fuq infliximab 5 mg/kg kull 6 ġimghat sa ġimgha 54. Wara l-ewwel sena tal-istudju, 53 pazjent komplew fuq estensjoni open-label sa ġimgha 102.

Fit-tieni studju kliniku (studju 9), 279 pazjent intgħażlu b'mod każwali sabiex jirċievu jew placebo (Grupp 1, n = 78) jew 5 mg/kg infliximab (Grupp 2, n = 201) f'ġimgha 0, 2 u 6 u kull 6 ġimghat sa ġimgha 24. Minn hemm 'il quddiem, l-individwi kollha komplew fuq infliximab kull 6 ġimghat sa ġimgha 96. Il-parteċipanti fi Grupp 1 irċevew 5 mg/kg infliximab. Fi grupp 2, mis-36 ġimgha, pazjenti li kellhom BASDAI ≥ 3 wara żewġ viżti konsekuttivi, irċevew 7.5 mg/kg infliximab kull 6 ġimghat minn hemm 'il quddiem sa ġimgha 96.

Fit-tieni studju kliniku (studju 9), titjib fis-sinjali u s-sintomi ġew osservati sa mit-2 ġimgha. Mal-24 ġimgha, in-numru ta' persuni li rrispondew għal ASAS 20 kienu 15/78 (19%) fil-grupp tal-placebo, u 123/201 (61%) fil-grupp fuq 5 mg/kg infliximab (p < 0.001). Kien hemm 95 individwu minn grupp 2 li komplew fuq il-5 mg/kg kull 6 ġimghat. F'ġimgha 102 kien hemm 80 individwu li kienu għadhom fuq il-kura b'infliximab u fost dawk, 71 (89%) irrispondew għal ASAS 20.

Fl-ewwel studju (studju 8), titjib fis-sinjali u s-sintomi ġie osservat ukoll sa mit-2 ġimgha. F'ġimgha 12, in-numru ta' dawk li kellhom rispons BASDAI 50 kienu 3.35 (9%) fil-grupp tal-placebo, u 20/35 (57%) fil-grupp tal-5 mg/kg (p < 0.01). Kien hemm 53 individwu li komplew fuq 5 mg/kg kull 6 ġimghat. F'ġimgha 102 kien hemm 49 individwu li kienu għadhom fuq il-kura b'infliximab u fost dawk, 30 (61%) kellhom rispons BASDAI 50.

Fiz-żewġ studji, il-funzjoni fizika u l-kwalità tal-ħajja hekk kif imkejla bil-BASFI u l-punteġġ tal-komponent fiziku ta' SF-36 tjiebu wkoll b'mod sinifikanti.

Artrite psorijatika fl-adulti

L-effikaċja u s-sigurtà kienu evalwati f'żewġ studji multiċentriċi, double-blind, ikkontrollati bi placebo f'pazjenti b'artrite psorijatika attiva (studji 10 u 11).

Fl-ewwel studju kliniku (studju 10), l-effikaċja u s-sigurtà ta' infliximab kienu studjati f'104 pazjenti b'artrite psorijatika li taffettwa hafna ġogi. Waqt is-16-il ġimgha tal-fażi double-blind, il-pazjenti rċevew 5 mg/kg infliximab jew placebo f'ġimghat 0, 2, 6, 14 (52 pazjent f'kull grupp). F'ġimgha 16, il-pazjenti fuq placebo nqalbu għal infliximab u minn hemm 'il quddiem ingħataw 5 mg/kg infliximab kull 8 ġimghat sa ġimgha 46. Wara l-ewwel sena tal-istudju, 78 pazjent komplew f'estensjoni open-label sa ġimgha 98.

Fit-tieni studju kliniku (studju 11), l-effikaċja u s-sigurtà ta' infliximab kienu studjati f'200 pazjent b'artrite psorjatika attiva (≥ 5 ġogi minfuħin u ≥ 5 ġogi teneri). Sitta u erbghin fil-mija tal-pazjenti komplew fuq doġi stabbli ta' methotrexate (≤ 25 mg/ġimgha). Waqt l-24-ġimgha tal-fażi double-blind, pazjenti rċewew 5 mg/kg infliximab jew placebo f'ġimgha 0, 2, 6, 14 u 22 (100 pazjent f'kull grupp). F'ġimgha 16, 47 pazjent fuq placebo b' $< 10\%$ titjib mil-linja bażi kemm fl-ghadd ta' dawk b'ġogi minfuħin kif ukoll b'dawk teneri inqalbu għall-induzzjoni fuq infliximab (early escape). F'ġimgha 24, il-pazjenti kollha kkurati bi placebo qalbu għall-induzzjoni fuq infliximab. Id-dożagġ kompli jinghata lill-pazjenti kollha sa ġimgha 46.

Ir-riżultati ewlenin tal-effikaċja għal studju 10 u studju 11 f'pazjenti b'artrite psorjatika attiva qed jintwerew f'Tabella 9 hawn taht.

Tabella 9
Effetti fuq l-ACR u PASI f'pazjenti b'artrite psorjatika attiva, data minn studju 10 u studju 11

	Studju 10			Studju 11*		
	Placebo (ġimgha 16)	Infliximab (ġimgha 16)	Infliximab (ġimgha 98)	Placebo (ġimgha 24)	Infliximab (ġimgha 24)	Infliximab (ġimgha 54)
Pazjenti li ntgħazlu b'mod kawwali	52	52	N/Aa	100	100	100
ACR rispons (% ta' pazjenti)						
N	52	52	78	100	100	100
ACR 20 rispons*	5(10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
ACR 50 rispons*	0(0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41(41%)	33 (33%)
ACR 70 rispons*	0(0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
Rispons PASI (% ta' pazjenti) ^b						
N				87	83	82
Rispons PASI 75**				1 (1%)	50 (60%)	40 (48.8%)

* Analizi-ITT fejn l-individwi b'dejta nieqsa kienu kkunsidrati ma' dawk li ma kellhomx rispons.

a Dejta ta' Ġimgha 98 għal studju 10 jinkludi placebo kombinat crossover u pazjenti fuq infliximab li dahlu għall-estensjoni open-label.

b Bażata fuq pazjenti li kellhom PASI ≥ 2.5 fil-linja bażi għal studju 10, u pazjenti b' $\geq 3\%$ BSA kellhom ukoll ġilda bi psorjasi fil-linja bażi fi studju 11.

** Rispons PASI 75 għal studju 10 mhux inkluz minhabba N baxx; $p < 0.001$ għal infliximab vs placebo f'ġimgha 24 għal studju 11.

Fi studju 10 u studju 11 f'pazjent b'artrite psorjatika attiva, rispons kliniċi kienu diġà bdew jidhru mat-2 ġimgha u baqghu sa ġimgha 98 u ġimgha 54 rispettivament. L-effikaċja ntweriet bi jew minghajr l-użu fl-istess hin ta' methotrexate. Tnaqqis fil-parametri ta' attività periferali karatteristika ta' artrite psorjatika (bħan-numru ta' ġogi minfuħin, numru ta' ġogi bl-uġigh/teneri, daktalite u preżenza ta' entesopatiya) gew osservati f'pazjenti kkurati b'infliximab.

Bidliet radjografici kienu evalwati fi studju 11. X-rays tal-idejn u s-saqajn ingabru fil-linja bażi, f'ġimgha 24 u 54. Il-kura b'infliximab naqqset r-rata tal-avvanz tal-ħsara periferali fil-ġogi meta mqabbla mal-kura bi placebo fil-punt aħħari primarju ta' ġimgha 24 hekk kif imkejla mill-bidla mill-linja bażi fil-puntegġ totali modifikat ta' vdH-S (medja $\pm$ puntegg SD kien 0.82 ± 2.62 fil-grupp fuq placebo mqabbel ma' -0.70 ± 2.53 fil-grupp fuq infliximab; $p < 0.001$). Fil-grupp fuq infliximab, il-medja tal-bidla fil-puntegġ totali modifikat ta' vdH-S baqa' taht 0 sat-timepoint ta' ġimgha 54.

Pazjenti li kienu kkurati b'infliximab urew titjib sinifikanti fil-funzjoni fizika evalwata minn HAQ. Titjib sinifikanti fil-kwalità tal-hajja relatata mas-saħħa intwerew ukoll bil-kejl tal-puntegġi tas-sommarju tal-komponent fiziku u mentali ta' SF-36 fi studju 11.

Psorjasi fl-adulti

L-effikaċja ta' infliximab kienet evalwata f'żewġ studji 12 u 13 multiċentriċi, li fihom il-parteċipanti ntgħazlu b'mod każwali, double-blind. Il-pazjenti fiż-żewġ studji kellhom psorjasi tal-plakka (Erja tas-Superfiċje tal-Ġisem [BSA] $\geq 10\%$ u puntegġ tal-Indiċi tas-Severità u l-Erja tal-Psorjasi [PASI] ≥ 12). Il-punt primarju fiż-żewġ studji kien il-perċentwali tal-pazjenti li kisbu $\geq 75\%$ titjib fil-PASI mil-linja bazi f'gimgha 10.

Studju 12 evalwa l-effikaċja tat-terapija ta' induzzjoni b'infliximab f'249 pazjent bi psorjasi tal-plakka li qabel kienu rċewew PUVA jew terapija sistemika. Il-pazjenti rċewew 3 jew 5 mg/kg infliximab jew infużjonijiet ta' placebo f'gimghat 0, 2 u 6. Pazjenti b'puntegġ PGA ≥ 3 kienu eligibbli li jirċievu infużjoni oħra bl-istess kura f'gimgha 26.

Fi studju 12 f'pazjenti bi psorjasi tal-plakka, il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu PASI 75 f'gimgha 10 kien 71.7% fil-grupp fuq 3 mg/kg infliximab, 87.9% fil-grupp fuq 5 mg/kg infliximab, u 5.9% fil-grupp fuq placebo ($p < 0.001$). F'gimgha 26, ghoxrin gimgha wara l-aħħar doża ta' induzzjoni, 30% tal-pazjenti fil-grupp fuq 5 mg/kg u 13.8% fil-grupp fuq 3 mg/kg urew rispons skont PASI 75. Bejn gimgha 6 u 26, is-sintomi ta' psorjasi bil-mod reġġu ġew osservati b'hin medjan biex terġa tirkadi l-marda ta' > 20 gimgha. Ma deherx effett rebound.

Studju 13 evalwa l-effikaċja tat-terapija ta' induzzjoni b'infliximab u terapija ta' manteniment f'378 pazjent bi psorjasi tal-plakka. Il-pazjenti rċewew 5 mg/kg bħala infużjonijiet ta' infliximab jew placebo f'gimgha 0, 2 u 6 segwiti b'terapija ta' manteniment kull 8 gimghat sa gimgha 22 għal grupp fuq placebo u sa gimgha 46 fil-grupp fuq infliximab. F'gimgha 24, il-grupp fuq placebo nqaleb fuq it-terapija ta' induzzjoni b'infliximab (5 mg/kg) segwit minn terapija ta' manteniment b'infliximab (5 mg/kg). Il-psorjasi fid-dwiefer kienet evalwata permezz tal-Indiċi tas-Severità tal-Psorjasi tad-Dwiefer (NAPSI). Terapija fil-passat b'PUVA, methotrexate, ciclosporin jew acitretin kienet inghatat lil 71.4% tal-pazjenti, għalkemm ma kinux neċessarjament rezistenti għat-terapija. Ir-risultati ewlenin qed jidhru f'Tabella 10. F'individwi kkurati b'infliximab, rispons sinifikanti PASI 50 kienu evidenti mal-ewwel żjara (gimgha 2) u rispons PASI 75 mat-tieni żjara (gimgha 6). L-effikaċja kienet simili fis-sottogrupp ta' pazjenti li qabel kienu esposti għall-terapiji sistemici fil-passat meta mqabbla mal-popolazzjoni totali li hadet sehem fl-istudju.

Tabella 10
Sommarju tar-rispons PASI, rispons PGA u perċentwali tal-pazjenti li fiequlhom difrejhom kollha f'gimghat 10, 24, u 50. Studju 13

	Placebo → Infliximab 5 mg/kg (f'gimgha 24)	Infliximab 5 mg/kg
Ġimgha 10		
N	77	301
Titjib ta' $\geq 90\%$	1 (1.3%)	172 (57.1%) ^a
Titjib ta' $\geq 75\%$	2 (2.6%)	242 (80.4%) ^a
Titjib ta' $\geq 50\%$	6 (7.8%)	274 (91.0%)
PGA ta' pazjenti bid-dwiefer imfejqa (0) jew minimu (1)	3 (3.9%)	242 (82.9%) ^{ab}
PGA ta' pazjenti bid-dwiefer imfejqa (0), minimu (1), jew hafif (2)	14 (18.2%)	275 (94.2%) ^{ab}
Ġimgha 24		
N	77	276
Titjib ta' $\geq 90\%$	1 (1.3%)	161 (58.3%) ^a
Titjib ta' $\geq 75\%$	3 (3.9%)	227 (82.2%) ^a
Titjib ta' $\geq 50\%$	5 (6.5%)	248 (89.9%)
PGA ta' pazjenti bid-dwiefer imfejqa (0) jew minimu (1)	2 (2.6%)	203 (73.6%) ^a
PGA ta' pazjenti bid-dwiefer imfejqa (0), minimu (1), jew hafif (2)	15 (19.5%)	246 (89.1%) ^a
Ġimgha 50		
N	68	281
Titjib ta' $\geq 90\%$	34 (50.0%)	127 (45.2%)
Titjib ta' $\geq 75\%$	52 (76.5%)	170 (60.5%)
Titjib ta' $\geq 50\%$	61 (89.7%)	193 (68.7%)
PGA ta' pazjenti bid-dwiefer imfejqa (0) jew minimu (1)	46 (67.6%)	149 (53.0%)
PGA ta' pazjenti bid-dwiefer imfejqa (0), minimu (1), jew hafif (2)	59 (86.8%)	189 (67.3%)
Dwiefer kollha fiequ^c		
Ġimgha 10	1/65 (1.5%)	16/235 (6.8%)
Ġimgha 24	3/65 (4.6%)	58/223 (26.0%) ^a
Ġimgha 50	27/64 (42.2%)	92/226 (40.7%)

^a $p < 0.001$, għal kull grupp ta' kura b'infliximab vs il-kontroll.

^b $n = 292$.

^c Analizi kienet ibbażata fuq individwi psorijatika tad-dwiefer fil-linja bażi (81.8% tal-individwi). Punteggi NAPSİ medji fil-linja bażi kienu 4.6 u 4.3 fil-grupp fuq infliximab u fuq il-placebo.

Titjib sinifikanti mill-linja bażi ġew osservati fil-DLQI ($p < 0.001$) u l-punteggi fiżiċi u mentali tal-komponenti tal-SF 36 ($p < 0.001$ għall-paragun ta' kull komponent).

Popolazzjoni pedjatrika

Marda ta' Crohn fit-tfal (6 sa 17-il sena)

Fl-istudju 14 dwar il-marda ta' Crohn fit-tfal, 112-il pazjent (6 sa 17-il sena, età medjana 13.0-il sena) b'marda ta' Crohn attiva minn moderata sa severa (CDAI pedjatriku medjan ta' 40) u rispons inadegwat għal terapiji konvenzjonali kellhom jirċievu 5 mg/kg infliximab fil-gimghat 0, 2, u 6. Kien mehtieg li l-pazjenti kollha jkunu fuq doża stabbli ta' 6-MP, AZA jew MTX (35% kienu qed jinghataw ukoll kortikosteroidi fil-linja bażi). Pazjenti li kienu evalwati mill-investigatur bħala li kellhom rispons kliniku f'gimgha 10 intgħazlu b'mod każwali u rċeview 5 mg/kg infliximab f'gimghat q8 jew gimghat q12 bħala kors ta' kura ta' manteniment. Jekk ir-rispons intilef waqt il-kura ta' manteniment, kien permess li jinqalbu fuq doża oghla (10 mg/kg) u/jew li jkollhom intervall ta' għoti tad-doża iqsar (q8 gimghat). Tnejn u tletin (32) pazjenti tfal li setgħu jigu evalwati qalbu minn

doża għall-oħra (9 individwi f'gimgha q8 u 23 individwu fil-gruppi ta' manteniment f'gimgha q12). Erbgha u ghoxrin minn dawn il-pazjenti (75.0%) reġghu kisbu rispons kliniku wara li qalbu.

Il-proporzjon ta' individwi li kellhom rispons kliniku f'gimgha 10 kien 88.4% (99/112). Il-proporzjon ta' individwi li fiequ b'mod kliniku f'gimgha 10 kien 58.9% (66/112).

F'gimgha 30, il-proporzjon ta' individwi li fiequ b'mod kliniku kienu oghla fil-gimgha q8 (59.6%, 31/52) milli fil-grupp ta' manteniment tal-kura f'gimgha q12 (35.3%, 18/51; $p = 0.013$). F'gimgha 54, il-figuri kienu 55.8% (29/52) u 23.5% (12/51) fil-gruppi ta' manteniment tal-gimghat q8 u q12, rispettivament ($p < 0.001$). Tagħrif dwar fistuli nkisbu mill-punteġġi PCDAI. Minn 22 individwu li kellhom fistuli fil-linja bażi, 63.6% (14/22), 59.1% (13/22) u 68.2% (15/22) kellhom rispons shiħ tal-fistula f'gimgha 10, 30 u 54, rispettivament, fil-gruppi ta' manteniment kombinati tal-gimghat q8 u gimghat q12.

Minbarra hekk, titjib statistiku u kliniku b'mod sinifikanti fil-kwalità tal-hajja u t-tul, kif ukoll tnaqqis sinifikanti fl-użu ta' kortikosteroid, kienu osservati kontra l-linja bażi.

Kolite ulċerattiva fit-tfal (6 snin sa 17-il sena)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' infliximab kienu evalwati fi studju kliniku, b'aktar minn ċentru wiehed, li fih il-partecipanti ntgħazlu b'mod każwali, open label u bi grupp parallel 15 f'60 pazjent pedjatriku b'età minn 6 sa 17-il sena (età medjana ta' 14.5 snin) b'kolite bl-ulċeri attiva b'mod moderat sa sever (punteġġ Mayo ta' 6 sa 12; sottopunteġġ endoskopiku ta' ≥ 2) b'rispons mhux adegwat għal terapiji konvenzjonali. Fil-linja bażi 53% tal-pazjenti kienu qed jirċievu terapija b'immunomodulatur (6-MP, AZA u/jew MTX) u 62% tal-pazjenti kienu qed jirċievu kortikosteroidi. Twaqqif tal-immunomodulatori u tnaqqis bil-mod tal-kortikosteroidi kienu permessi wara gimgha 0.

Il-pazjenti kollha rċewew skeda ta' induzzjoni ta' 5 mg/kg infliximab f'gimgha 0, 2, u 6. Pazjenti li ma rrispondewx għal infliximab f'gimgha 8 ($n = 15$) ma rċewewx aktar prodott mediċinali u rritornaw għall-vista ta' sigurtà. F'gimgha 8, 45 pazjent intgħazlu b'mod każwali u rċewew 5 mg/kg infliximab f'gimgha q8 jew f'gimgha q12 bħala skeda ta' kura ta' manteniment.

Il-proporzjon ta' pazjenti b'rispons kliniku f'gimgha 8 kien ta' 73.3% (44/60). Rispons kliniku f'gimgha 8 kien simili bejn dawk bi jew minghajr l-użu ta' immunomodulatur fl-istess hin fil-linja bażi. Tnaqqis kliniku f'gimgha 8 kienet ta' 33.3% (17/51) kif imkejjel bil-punteġġ tal-Indiċi tal-Attività ta' Kolite ulċerattiva fit-Tfal (PUCAI).

F'gimgha 54, il-proporzjon ta' pazjenti fi tnaqqis kliniku kif imkejjel bil-punteġġ PUCAI kien ta' 38% (8/21) fil-grupp ta' manteniment ta' q8 gimghat u ta' 18% (4/22) fil-grupp ta' kura ta' manteniment ta' q12-il gimgha. Għall-pazjenti li kienu qed jirċievu kortikosteroidi fil-linja bażi, il-proporzjon ta' pazjenti fi tnaqqis u li ma kinux qed jirċievu kortikosteroidi f'gimgha 54 kien ta' 38.5% (5/13) fil-grupp ta' kura ta' manteniment ta' q8 gimghat u 0% (0/13) fil-grupp ta' kura ta' manteniment ta' q12-il gimgha.

F'dan l-istudju, kien hemm aktar pazjenti fil-grupp ta' età ta' 12-17-il sena milli fil-grupp ta' età ta' 6 sa 11-il sena (45/60 vs. 15/60). Filwaqt li n-numri ta' pazjenti f'kull sottogrupp huwa żgħir wisq biex isiru konklużjonijiet definittivi dwar l-effett tal-età, kien hemm numru akbar ta' pazjenti fil-grupp ta' età iżgħar li ziedu d-doża jew waqqfu l-kura minhabba effikaċja mhux adegwata.

Indikazzjonijiet pedjatriċi oħra

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-risultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza li fih infliximab f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-artrite reumatoidje, artrite idjopatika taż-żgħar, artrite psorjatika, ankylosing spondylitis, psorjasi u l-marda ta' Crohn (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Infużjonijiet ġol-vina ta' darba ta' 1, 3, 5, 10 jew 20 mg/kg ta' infliximab irriżultaw f'żidiet proporzjonali għad-dożi tal-konċentrazzjoni massima fis-serum (C_{max}) u fl-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni mal-hin (AUC). Il-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss (V_d medjan ta' 3.0 sa 4.1 litri) ma kienx jiddependi fuq id-doża mogħtija u wera li infliximab huwa distribwit fil-biċċa l-kbira teighu fil-kompartiment vaskulari. Il-farmakokinetika ma dehrinx li kienet tiddependi fuq il-hin. Il-passaġġi tat-tnehhija ta' infliximab għadhom ma ġewx individwati. Ma kienx osservat infliximab mhux mibdul fl-awrina. Ma dehrux differenzi kbar relatati mal-età jew mal-piż fit-tnehhija jew fil-volum ta' distribuzzjoni f'pazjenti b'sintomi ta' artrite rewmatojde. Il-farmakokinetika ta' infliximab f'pazjenti anzjani ma ġietx studjata. Ma sarux studji f'pazjenti b'mard tal-fwied jew tal-kliwi.

F'dożi waħidhom ta' 3, 5, jew 10 mg/kg, il-valuri C_{max} medjani kienu 77, 118 u 277 mikrogrammi/ml rispettivament. Il-half-life terminali medjan ta' infliximab b'dawn id-dożi jvarja bejn 8 u 9.5 ijiem. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, infliximab seta' jitkejjel fis-serum għal mill-anqas 8 ġimghat wara d-doża waħda rakkomandata għal marda ta' Crohn ta' 5 mg/kg u d-doża ta' manteniment ta' 3 mg/kg kull 8 ġimghat għal sintomi ta' artrite rewmatojde.

L-ġhoti ripetut ta' infliximab (5 mg/kg f'ġimghat 0, 2 u 6 għall-marda ta' Crohn fistulizzanti, 3 jew 10 mg/kg kull 4 jew 8 ġimghat għal artrite rewmatojde) irriżultat f'akkumulazzjoni żgħira ta' infliximab fis-serum wara t-tieni doża. L-ebda akkumulazzjoni ohra li kienet klinikament rilevanti ma ġiet osservata. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti bil-marda ta' Crohn fistulizzanti, infliximab instab fis-serum għal 12-il ġimgha (b'medda ta' 4-28 ġimgha) wara li nġhata l-kors.

Popolazzjoni pedjatrika

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni bbażata fuq dejta miksuba minn pazjenti b'kolite ulċerattiva (N = 60), marda ta' Crohn (N = 112), artrite rewmatojde ġuvenili (N = 117) u l-marda ta' Kawasaki (N = 16) b'medda totali ta' età minn xahrejn sa 17-il sena, indikat espożizzjoni għal infliximab li kienet tiddependi fuq il-piż tal-ġisem b'mod mhux lineari. Wara għoti ta' 5 mg/kg ta' infliximab kull 8 ġimghat, il-medjan imbassar tal-esponiment fi stat fiss ta' infliximab (żona taħt il-kurva konċentrazzjoni-hin fi stat fiss, AUC_{ss}) f'pazjenti pedjatriki li kellhom minn 6 snin sa 17-il sena kien madwar 20% iktar baxx mill-medjan imbassar tal-espożizzjoni tal-mediċina fi stat fiss f'persuni adulti. Il-medjan tal- AUC_{ss} f'pazjenti pedjatriki li kellhom minn sentejn sa inqas minn 6 snin kien imbassar li jkun ta' madwar 40% iktar baxx minn dak f'persuni adulti, għalkemm in-numru ta' pazjenti li jissostanzjaw din l-istima hu limitat.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Infliximab ma jagħmilx *cross reaction* ma' TNF_{α} minn speċi ohra barra mill-bniedem u x-ximpanzi. Għalhekk, dejta preklinika konvenzjonali dwar s-sigurtà ta' infliximab hija limitata. Fi studju dwar tossiċità fl-iżvilupp li sar fi ġrieden billi ntuża antikorp analogu li jinibixxi l-attività funzjonali ta' TNF_{α} tal-ġrieden b'mod selettiv, ma kien hemm l-ebda indikazzjoni ta' tossiċità, embrijutossiċità jew teratoġeniċità fl-omm. Fi studju dwar il-fertilità u l-funzjoni riproduttiva ġenerali, in-numru ta' ġrieden tqal naqas wara l-ġhoti tal-istess antikorp analogu. Mhux magħruf jekk din is-sejba kienetx minhabba effetti fuq il-ġrieden irġiel u/jew in-nisa. Fi studju li dam 6 xhur dwar tossiċità b'dożi ripetuti li sar fil-ġrieden, fejn intuża l-istess antikorp analogu kontra TNF_{α} tal-ġrieden, depożiti kristallini kienu osservati fuq il-kapsula tal-lenti ta' whud mil-ġrieden irġiel ikkurati. Ma saru l-ebda studji speċifiċi fl-ghajnejn tal-pazjenti biex tiġi mistharrġa r-rilevanza ta' din is-sejba għal-bnedmin. Ma sarux studji fit-tul biex issir evalwazzjoni dwar il-potenzjal karċinoġeniku ta' infliximab. Studji fi ġrieden b'nuqqas ta' TNF_{α} ma wrew l-ebda zieda ta' tumuri meta ġew stimulati b'sustanzi li huma magħrufin li jikkawżaw tumuri u/jew promoturi.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Disodium succinate hexahydrate
Succinic acid
Sucrose
Polysorbate 80

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Qabel ir-rikostituzzjoni

4 snin f'temperatura ta' 2 °C – 8 °C.

Zessly jista' jinħażen f'temperaturi sa massimu ta' 30 °C għal perjodu wiehed sa 6 xhur, iżda li ma jaqbiżx id-data ta' skadenza oriġinali. Id-data ta' skadenza l-għdida għandha tinkiteb fuq il-kartuna. Ladarba jitneħħa minn hażna fil-frigġ, Zessly m'għandux jitpoġġa lura f'hażna fil-frigġ.

Wara r-rikostituzzjoni

L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni rikostitwita f'temperatura ta' 2 °C – 30 °C kienet aċċertata għal 24 siegħa. Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża kemm jista' jkun malajr iżda fi żmien tliet sigħat wara li jkun rikostitwit u dilwit. Jekk ma jintużax immedjatament, iż-żmien tal-hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' min qed jużah u m'għandhomx ikunu iktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C – 8 °C.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen fi frigġ (2 °C – 8 °C).

Għall-kundizzjonijiet ta' hażna sa 30 °C qabel ir-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

Għall-kundizzjonijiet ta' hażna wara r-rikostituzzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Hġieg tat-tip 1 b'tappijiet tal-lasktu u piegi ta' aluminium protetti b'għotjien tal-plastik.

Zessly jiġi f'pakketti li fihom 1, 2, 3, 4 jew 5 kunjetti.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

1. Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' Zessly. Kull kunjett ta' Zessly fih 100 mg ta' infliximab. Ikkalkula l-volum kollu tas-soluzzjoni Zessly rikostitwit illi huwa meħtieġ.
2. Taht kundizzjonijiet asemiċi, irrikostiwxxi kull kunjett ta' Zessly b'10 ml ilma għall-injezzjonijiet, billi tuża siringa mġhammra b'labra 21-gauge (0.8 mm) jew iżgħar. Neħhi t-tapp li jinqala' b'daqqa ta' saba' mill-kunjett u imsaħ il-wiċċ b'tajjara b'70% alkoħol. Dahħal

il-labira tas-siringa fil-kunjett min-nofs tat-tapp tal-lasktu u mmira l-ilma għall-injezzjonijiet lejn il-ġenb tal-ġieġ tal-kunjett. Hallat is-soluzzjoni bil-mod billi ddawwar il-kunjett biex jinhall it-trab lajofilizzat. Evita li tħawwad fit-tul jew bis-saħħa. IĊĊAQILQUX BIS-SAĤĤA. Ġieli tiffirma ragħwa fis-soluzzjoni meta tiġi rikostitwita. Halli s-soluzzjoni rikostitwita toqghod għal 5 minuti. Iċċekkja li s-soluzzjoni tkun bejn bla kulur għal kannella ċar u opalexxenti. Is-soluzzjoni tista' tiffirma ftit frak translucidu, peress li infliximab huwa proteina. Tużax jekk ikun hemm xi frak mhux ċar, telf tal-kulur jew xi frak ieħor preżenti.

3. Iddilwixxi l-volum totali tad-doża tas-soluzzjoni rikostitwita Zessly għal 250 ml b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%). Tiddilwix is-soluzzjoni rikostitwita ta' Zessly bi kwalunkwe dilwent ieħor. Id-dilwizzjoni tista' ssir billi jingibed volum tas-soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) mil-flixxun tal-ġieġ jew borża tal-infuzjoni ta' 250 ml li jkun daqs il-volum ta' Zessly rikostitwit. Żid bil-mod il-volum totali tas-soluzzjoni ta' Zessly rikostitwita mal-flixxun jew borża tal-infuzjoni ta' 250 ml. Hallat bil-mod.
4. Aġti s-soluzzjoni tal-infuzjoni fuq perjodu ta' mhux inqas mill-hin ta' infużjoni rakkomandat (ara sezzjoni 4.2). Uża biss sett tal-infuzjoni li jkollu filtru fil-pajp, sterili, li ma jikkawżax id-deni, u li jehel miegħu livell baxx ta' proteini (daqs tal-pori 1.2 mikrometru jew inqas). Peress li m'hemm l-ebda preservattiv, huwa rakkomandat li s-soluzzjoni għall-infuzjoni għandha tibda tingħata kemm jista' jkun malajr u fi żmien tliet sigħat minn meta tkun rikostitwita u dilwita. Meta tkun rikostitwita u dilwita taħt kundizzjonijiet aseptiċi, is-soluzzjoni ta' Zessly għall-infuzjoni tista' tintuża fi żmien 24 siegħa jekk tinħażen f'temperatura ta' 2 °C – 8 °C. Tahżinx xi parti mis-soluzzjoni biex tużaha darb'ohra.
5. Ma sarux studji fiżiċi bijokimiċi dwar il-kompatibilità biex ikun evalwat l-użu ta' Zessly ma' aġenti ohra meta jingħataw flimkien. L-infuzjoni ta' Zessly m'għandiex issir flimkien ma' aġenti ohra fl-istess linja intravenuża.
6. Ifli Zessly għal frak jew telf tal-kulur qabel ma jingħataw. Tużax jekk jidher xi frak mhux ċar, telf tal-kulur jew frak ieħor.
7. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
L-Awstrija

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta' Mejju 2018
Data tal-aħħar tiġdid: 28 ta' Novembru 2022

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA(I) U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU.**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

**A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA(I) BIJOLOĠIKA(ĊI) ATTIVA(I) U
MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza(i) bijoloġika(ċi) attiva(i)

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

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott.

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
L-AWSTRJA

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1526 Ljubljana
IS-SLOVENJA

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U
L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-
TQEGHID FIS-SUQ**

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U
EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Il-programm edukattiv jikkonsisti f'kartuna biex tfakkar lill-pazjent li għandha tinzamm mill-pazjent. L-iskop ta' din il-kartuna huwa kemm biex tfakkar biex jitniżżlu d-dati u r-riżultati ta' testijiet speċifiċi kif ukoll biex, għall-pazjent jithaffef il-qsim ta' informazzjoni speċjali ma' professjonist(i) fil-qasam tal-kura tas-saħħa (HCPs, healthcare professional(s)) li jkunu qed jitrattaw lill-pazjent dwar it-trattament li jkun għaddej bil-prodott.

Il-kartuna biex tfakkar lill-pazjent għandu jkun fiha l-messaġġi importanti li ġejjin:

- Nota biex tfakkar lill-pazjenti biex juru l-kartuna biex tfakkar lill-pazjent lill-HCPs kollha li jkunu qed jitratawhom, inklużi f'kontinjenzi ta' emerġenza, u messaġġ għall-HCPs li l-pazjent qed juża Zessly
- Stqarrija li għandhom jitniżżlu l-isem tal-prodott mogħti mill-kumpanija u n-numru tal-lott
- Proviżjoni biex jiġu mnizzla t-tip, id-data u r-riżultat tal-iscreenings tat-TB
- Li t-trattament b'Zessly jista' jżid ir-riskji ta' infezzjonijiet serji/sepsi, infezzjonijiet opprotunistiċi, tuberkużi, riattivazzjoni tal-epatite B, u ifiġġ BCG fi trabi b'esponiment għal infliximab *in utero* jew mit-treddiġh, u meta għandek tfittex għajnuna mingħand HCP
- Id-dettalji biex tikkuntattja lill-persuna li ordnat il-medicina

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zessly 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
infliximab

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 100 mg ta' infliximab
Wara r-rikostituzzjoni, kull ml fih 10 mg ta' infliximab.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Disodium succinate hexahydrate, succinic acid, sucrose, polysorbate 80.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

1 kunjett ta' 100 mg
2 kunjetti ta' 100 mg
3 kunjetti ta' 100 mg
4 kunjetti ta' 100 mg
5 kunjetti ta' 100 mg

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini.
Iddilwixxi qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP
EXP, jekk mhux fil-frigġ _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ.

Jista' jinhażen f'temperatura tal-kamra sa 30 °C għal perjodu wiehed sa' 6 xhur, iżda li ma jaqbiżx id-data ta' skadenza originali.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
L-Awstrija

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

EU/1/18/1280/001 1 kunjett 1 ta' 100 mg
EU/1/18/1280/002 2 kunjetti ta' 100 mg
EU/1/18/1280/003 3 kunjetti ta' 100 mg
EU/1/18/1280/004 4 kunjetti ta' 100 mg
EU/1/18/1280/005 5 kunjetti ta' 100 mg

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGħATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Zessly 100 mg trab għal konċentrat
infliximab
Użu IV biss

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Użu għal ġol-vina wara li jkun rikostitwit u dilwit

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

100 mg

6. OHRAJN

Zessly infiximab KARTUNA BIEX TFAKKAR LILL-PAZJENT Isem il-pazjent: Isem it-tabib: Numru tat-telefon tat-tabib: Din il-kartuna biex tfakkar lill-pazjent fiha taghrif importanti dwar sigurtà li inti ghandek tkun taf qabel ma tinghata u waqt il-kura b'Zessly Jekk jogħġbok aqra sew il-‘Fuljett ta’ Taghrif ta’ Zessly qabel ma tibda tuża din il-medicina. Data ta’ meta bdiet it-terapija b’Zessly: Għoti ta’ medicini kurrenti: Huwa importanti li inti u t-tabib tiegħek tirreġistraw l-isem kummerċjali u n-numru tal-lott tal-medicina tiegħek. Saqsi lit-tabib tiegħek sabiex inizzel it-tip u d-data tal-aħħar <i>screening(s)</i> għat-tuberkulosi (TB) hawn taht: <table border="0"> <tr> <td>Test:</td> <td>Test:</td> </tr> <tr> <td>Data:</td> <td>Data:</td> </tr> <tr> <td>Riżultat:</td> <td>Riżultat:</td> </tr> </table> Jekk jogħġbok kun ċert li jkollok ukoll lista tal-medicini l-oħra kollha li qed tuża miegħek waqt kull żjara għand professjonist fil-kura tas-saħha. Lista ta’ allergiji: Lista ta’ medicini oħra:	Test:	Test:	Data:	Data:	Riżultat:	Riżultat:	INFEZZJONIJIET Qabel kura b’Zessly - Għid lit-tabib tiegħek jekk ghandek infezzjoni anki jekk hi wahda żgħira hafna - Huwa importanti hafna li tghid lit-tabib tiegħek jekk qatx kellek TB, jew jekk kellek kuntatt mill-qrib ma’ xi hadd li kellu t-TB. It-tabib tiegħek ser jeżaminak biex jara għandekx TB. Saqsi lit-tabib tiegħek biex inizzel it-tip u d-data tal-aħħar <i>screening(s)</i> li kellek għat-TB fuq il-kartuna - Għid lit-tabib tiegħek jekk ghandek epatite B jew jekk taf jew tissuspetta li inti qed iġġorr il-virus tal-epatite B. Waqt il-kura b’Zessly - Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ghandek sinjali ta’ infezzjoni. Sinjali jinkludu deni, thossok għajjen, sogħla (persistenti), qtugħ ta’ nifs, telf tal-piż, issir għarqan bil-lejl, dijarea, griehi, problemi fis-snien, hruq meta tghaddi l-awrina, jew sinjali “bhal tal-influenza”. TQALA, TREDDIGH U TILQIM - Fil-każ li rċevejt Zessly waqt li kont tqila jew jekk qed tredda’, huwa importanti li tgharraf lit-tabib tat-tarbija tiegħek dwar dan qabel it-tarbija tiegħek tirċievi xi tilqima. It-tarbija tiegħek m’għandhiex tirċievi ‘tilqim haj’, bhal BCG (użat biex jipprevjeni t-tuberkulosi) fi żmien 12-il xahar wara t-twelid jew waqt li inti qed tredda’, hlief jekk it-tabib tat-tarbija tiegħek jirrakkomandalek mod ieħor. Żomm din il-kartuna miegħek għal 4 xhur wara l-aħħar doża tiegħek ta’ Zessly, jew f’każ ta’ tqala għal 12-il xahar wara t-twelid tat-tarbija tiegħek. Effetti sekondarji jistgħu jsehhu żmien twil wara li tkun hadt l-aħħar doża tiegħek.
Test:	Test:						
Data:	Data:						
Riżultat:	Riżultat:						

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Zessly 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni infliximab

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- It-tabib tiegħek se jtik ukoll kartuna biex tfakkar lill-pazjent li fiha tagħrif dwar sigurtà importanti li tehtieg tkun taf qabel ma tinghata Zessly u waqt l-kura b'Zessly.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Zessly u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel tuża Zessly
3. Kif se jinghata Zessly
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Zessly
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Zessly u għalxiex jintuza

Zessly fih is-sustanza attiva infliximab. Infliximab huwa antikorp monoklonali - tip ta' proteina li teħ el ma' mira speċifika fil-ġisem imsejha TNF (fattur tan-nekrosi tat-tumur - *tumour necrosis factor*) alfa.

Zessly jagħmel parti minn grupp ta' medicini magħrufa bħala 'imblokkaturi TNF'. Jintuza fl-adulti għal mard infjammatorju li ġejjin:

- Artrite rewmatojde,
- Artrite psorijatika
- *Ankylosing spondylitis* (marda ta' Bechterew)
- Psorjasi.

Zessly jintuza wkoll fl-adulti u tfal minn 6 snin 'l fuq għal:

- Marda ta' Crohn
- Kolite ulċerattiva.

Zessly jaħdem billi jeħel b'mod selettiv ma' TNF alpha u jimblokka l-azzjoni tiegħu. TNF alpha huwa nvolut fil-proċessi infjammatorji tal-ġisem għalhekk meta jkun inblukkat tista' tonqos l-infjammazzjoni f'ġismek.

Artrite rewmatojde

L-artrite rewmatojde hija marda infjammatorja tal-ġogi. Jekk inti għandek l-artrite rewmatojde attiva, l-ewwel se tinghata medicini oħra. Jekk dawn il-medicini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, ser tinghata Zessly flimkien ma' medicina oħra magħrufa bħala methotrexate biex:

- Jonqsu s-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek
- Titrazzan il-ħsara fil-ġogi tiegħek
- Titjeb il-funzjoni fiżika tiegħek.

Artrite psorijatika

L-artrite psorijatika hija marda infjammatorja tal-gogi, li normalment magħha jkun hemm ukoll prorajizi. Jekk għandek artrite bi psorjasi attiva l-ewwel se tinghata mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, se tinghata Zessly biex:

- tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek
- il-ħsara fil-gogi tiegħek iddum aktar biex tavvanza
- titjeb il-funzjoni fiżika tiegħek.

Ankylosing spondylitis (Marda ta' Bechterew)

Ankylosing spondylitis hija marda infjammatorja tax-xewka tad-dahar. Jekk inti għandek *ankylosing spondylitis*, l-ewwel se tinghata mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, inti se tinghata Zessly biex:

- jonqsu s-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek
- titjeb il-funzjoni fiżika tiegħek.

Psorjasi

Psorjasi hija marda infjammatorja tal-gilda. Jekk għandek plakka ta' psorjasi minn moderata sa severa, l-ewwel se tinghata mediċini jew kuri oħra, bħal fototerapija. Jekk dawn il-mediċini jew trattamenti ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, se tinghata Zessly biex tnaqqas is-sinjali u s-sintomi tal-marda tiegħek.

Kolite ulċerattiva

Kolite ulċerattiva hija marda infjammatorja tal-musrana. Jekk għandek kolite ulċerattiva, l-ewwel se tinghata mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, se tinghata Zessly biex tittrata l-marda tiegħek.

Il-marda ta' Crohn

Il-marda ta' Crohn hija marda infjammatorja tal-imsaren. Jekk inti għandek il-marda ta' Crohn l-ewwel se tinghata mediċini oħra. Jekk dawn il-mediċini ma jaħdmux tajjeb biżżejjed, ser tinghata Zessly biex:

- tikkura marda ta' Crohn attiva
- tnaqqas in-numru ta' fethiet (fistuli) mhux normali bejn l-imsaren tiegħek u l-gilda tiegħek li ma kinux ikkontrollati b'mediċini oħra jew b'kirurgija.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Zessly

M'għandekx tinghata Zessly jekk:

- Int allergiku għal infliximab jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- Int allergiku għall-proteini li jiġu mill-ġrieden.
- Int għandek it-tuberkulozi (TB) jew xi infezzjoni serja oħra bħall-pnewmonja jew sepsi.
- Int għandek insuffiċjenza tal-qalb li tkun moderata jew severa.

Tużax Zessly jekk kwalunkwe minn dawn ta' hawn fuq jghodd għalik. Jekk mintix ċert, tkellem dwarha mat-tabib tiegħek qabel tinghata Zessly.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel jew waqt it-trattament b'Zessly jekk:

Kellek kura bi kwalunkwe mediċina li fiha infliximab qabel

- Ghid lit-tabib tiegħek jekk kellek kura bi kwalunkwe mediċina li fiha infliximab fil-passat u issa ser terġa tibda il-kura b'Zessly mill-ġdid
- Jekk kont waqqaft il-kura tiegħek b'infliximab għal aktar minn 16-il ġimgħa, hemm riskju akbar ta' reazzjonijiet allergiċi meta terġa tibda l-kura.

Infezzjonijiet

- Ghid lit-tabib tieghek qabel ma tinghata Zessly jekk ghandek infezzjoni anki jekk hi wahda żghira hafna.
- Ghid lit-tabib tieghek qabel ma tinghata Zessly jekk qatt kont tghix jew ivvjaggajt f'post fejn infezzjonijiet imsejjha histoplazmozi, kokkidjomajkozi, jew blastomajkozi jkunu komuni. Dawn l-infezzjonijiet huma ikkawżati minn ċerti tipi ta' fungi li jaffettwaw il-pulmun u partijiet ohra ta' ġismek.
- Jistghu jaqbdur infezzjonijiet aktar malajr meta tkun qed tinghata kura b'Zessly. Jekk ghandek 65 sena jew akbar, ghandek riskju akbar.
- Dawn l-infezzjonijiet jistghu jkunu serji u jinkludu tuberkułozi, infezzjonijiet ikkawżati minn viruses, fungi, batterji, jew organiżmi ohra fl-ambjent u sepsi li tista' tkun ta' periklu għall-hajja.

Ghid lit-tabib tieghek immedjatament jekk ikollok sinjali ta' infezzjoni waqt il-kura b'Zessly. Sinjali jinkludu deni, sogħla, sinjali bħal tal-influenza, thossok ma tiflaħx, hmura jew hruq fil-gilda, ġriehi jew problemi fi snienek. It-tabib tieghek jista' jirrikmandalek li twaqqaf Zessly temporanjament.

Tuberkułozi (TB)

- Huwa importanti hafna li tghid lit-tabib tieghek jekk qatt kellek it-TB jew kont f'kontatt mill-qrib ma xi hadd li qatt kellu jew ghandu TB.
- It-tabib tieghek ser jittestjak biex jara jekk ghandekx TB. Każijiet ta' TB kienu rrapportati f'pazjenti li ngħataw kura b'infliximab, anke f'pazjenti li diġà kienu kkurati b'mediċini għat-TB. It-tabib tieghek ser inizzel dawn it-testijiet fuq il-kartuna biex tfakkar il-pazjent tieghek.
- Jekk it-tabib tieghek ihoss li ghandek riskju li jkollok TB, tista' tinghata kura b'mediċini kontra t-TB qabel tinghata Zessly.

Ghid lit-tabib tieghek immedjatament jekk jiġuk sintomi ta' TB waqt il-kura b'Zessly. Sinjali jinkludu sogħla persistenti, telf tal-piż, thossok għajjen, deni, issir għarqan/a bil-lejl.

Virus tal-Epatite B

- Ghid lit-tabib tieghek qabel tinghata Zessly jekk inti ġgorr il-virus tal-epatite B jew jew qatt kellek dan.
- Avża lit-tabib tieghek jekk tahseb li jista' jkun li ghandek riskju li tinfetta ruhek bl-epatite B.
- It-tabib tieghek ghandu jeżaminak għall-virus tal-epatite B.
- Kura b'imblokkaturi ta' TNF bħal Zessly tista' tikkawża attivazzjoni mill-ġdid tal-virus tal-epatite B f'pazjenti li jgħorru dan il-virus li tista' tkun ta' theddida għall-hajja f'xi każijiet.

Problemi tal-qalb

- Ghid lit-tabib tieghek jekk ghandek kwalunkwe problema fil-qalb, bħal insuffiċjenza hafifa tal-qalb.
- It-tabib tieghek ikun irid josserva mill-qrib il-qalb tieghek.

Ghid lit-tabib tieghek immedjatament jekk tiżviluppa sintomi godda jew is-sintomi ta' insuffiċjenza tal-qalb imorrulek għall-aġar waqt il-kura b'Zessly. Sinjali jinkludu qtugħ ta' nifs jew nefha f'saqajk.

Kanċer u limfoma

- Ghid lit-tabib tieghek qabel tinghata Zessly jekk ghandek jew qatt kellek limfoma (tip ta' kanċer tad-demm) jew xi kanċer ieħor.
- Pazjenti b'artrite rewmatojde severa, li kellhom il-marda għal żmien twil, jista' jkollhom riskju akbar li jiżviluppaw limfoma.
- Tfal u adulti li qed jiehdu Zessly jista' ikollhom riskju akbar li jaqbadhom limfoma jew xi tip ta' kanċer ieħor.
- Xi pazjenti li rċevew imblokkaturi ta' TNF, inkluż infliximab, żviluppaw tip ta' kanċer rari li jissegħħ limfoma taċ-ċellula-T epatosplenika. Minn dawn il-pazjenti, l-biċċa l-kbira kienu subien adolexxenti jew irġiel żgħażaġh u l-biċċa l-kbira tagħhom kellhom il-marda ta' Crohn jew kolite ulċerattiva. Dan it-tip ta' kanċer is-soltu wassal għall-mewt. Kważi l-pazjenti kollha kienu wkoll irċevew mediċini li fihom azathioprine jew 6-mercaptopurine flimkien mal-imblokkaturi ta' TNF.

- Xi pazjenti kkurati b'infliximab żviluppaw ċertu tipi ta' kanċer tal-ġilda. Jekk ikun hemm xi tibdil fil-ġilda tiegħek jew tikber xi massa fuq il-ġilda waqt jew wara l-kura, għid lit-tabib tiegħek.
- Xi nisa li kienu qed jiġu ttrattati għall-artrite reumatika b'infliximab żviluppaw kanċer tal-ghonq tal-utru. Għal nisa li qed jiehdu Zessly inklużi dawk b'età ta' aktar minn 60 sena, it-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda ttestjar b'mod regolari għall-kanċer tal-ghonq tal-utru.

Mard tal-pulmun jew hafna tipjip

- Għid lit-tabib tiegħek qabel tinghata Zessly jekk għandek marda tal-pulmun imsejja marda kronika ostruttiva tal-pulmun (COPD) jew jekk tpejjep hafna.
- Pazjenti b'COPD jew li jpejjpu hafna jista' jkollhom riskju akbar għal kanċer bil-kura b'Zessly.

Mard tas-sistema nervuża

- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek jew qatt kellek xi problema li taffettwa s-sistema nervuża tiegħek qabel tinghata Zessly. Dan jinkludi sklerozi multipla, sindrome Guillain-Barré, jekk ituk aċċessjonijiet jew ġejt dijanjostikat li tbat b'nevrite ottika'.
Għid lit-tabib tiegħek immedjament jekk ikollok sintomi ta' mard tan-nervituri waqt il-kura b'Zessly. Sinjali jinkludu tibdil fil-vista, dghjufija f'dirgħajk jew riglejtk, tnevmim jew tingiz fi kwalunkwe parti ta' gismek.

Fethiet anormali fil-ġilda

- Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi fethiet fil-ġilda (fistuli) qabel tinghata Zessly.

Tilqim

- Tkellem mat-tabib tiegħek jekk dan l-aħħar kellek jew wasalt biex tinghata tilqima.
- Għandek tirċievi t-tilqim rakkomandat qabel ma tibda t-trattament b'Zessly. Tista' tirċievi xi tilqim waqt it-trattament b'Zessly iżda m'għandekx tirċievi tilqim haj (tilqim li fih sustanza infettiva hajja iżda mdgħajfa) waqt li tkun qed tuża Zessly għax dan jista' jikkawża infezzjonijiet.
- Jekk irċevejt Zessly waqt li kont tqila, it-tarbija tiegħek ukoll tista' tkun f'riskju akbar li tiehu infezzjoni minhabba li tirċievi tilqim haj matul l-ewwel sena tal-hajja. Huwa importanti li tghid lit-tobba tat-tarbija tiegħek u professjonisti ohra fil-qasam mediku dwar l-użu tiegħek ta' Zessly biex huma jkunu jistgħu jiddeċiedu meta t-tarbija tiegħek għandha tinghata xi tilqima, inklużi tilqim haj bħat-tilqima tal-BCG (użat biex jipprevjeni t-tuberkulosi).
- Jekk qed tredde, huwa importanti li tghid lit-tobba tat-tarbija tiegħek u professjonisti ohra tal-kura tas-saħħa dwar l-użu tiegħek ta' Zessly qabel mat-tarbija tiegħek tinghata xi vaċċin. Għal aktar informazzjoni ara s-sezzjoni dwar it-Tqala u t-treddigh.

Sustanzi terapewtiċi infettivi

- Kellem lit-tabib tiegħek jekk dan l-aħħar inti rċevejt jew għandek appuntament biex tirċievi kura b'sustanza terapewtika infettiva (bħal instillazzjoni ta' BCG li jintuża għall-kura tal-kanċer).

Operazzjonijiet jew proċeduri fis-snien

- Għid lit-tabib tiegħek jekk ser tagħmel xi operazzjoni jew proċedura fis-snien.
- Għid lill-kirurgu tiegħek jew dentist li qed tinghata kura b'Zessly billi turihom il-kartuna biex tfakkar lill-pazjent.

Problemi fil-fwied

- Xi pazjenti li kienu qed jirċievu trattament b'medicini li fihom infliximab żviluppaw problemi serji fil-fwied.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok sintomi ta' problemi fil-fwied matul it-trattament b'Zessly. Sinjali jinkludu sfura fil-ġilda u fl-abjad tal-għajnejn, awrina b'kulur kannella skur, uġigh jew nefha fil-parti leminija ta' fuq tal-istonku, uġigh fil-gogi, raxx fil-ġilda, jew deni.

Għadd baxx tad-demm

- F'xi pazjenti li kienu qed jirċievu trattament b'mediċini li fihom infliximab, il-ġisem jista' ma jagħmilx biżżejjed ċelluli tad-demm li jgħinu biex jiġġieldu infezzjonijiet jew li jgħinu biex jieqaf ħiereġ id-demm.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok sintomi ta' għadd baxx tad-demm matul it-trattament b'Zessly. Sinjali jinkludu deni persistenti, ħruġ ta' demm jew titbengel iktar faċilment, tikek żgħar h omor jew vjola ikkawżati minn ħruġ ta' demm taħt il-ġilda, jew tkun tidher pallidu/a.

Disturb fis-sistema immuni

- Xi pazjenti li kienu qed jirċievu trattament b'mediċini li fihom infliximab żviluppaw sintomi ta' disturb fis-sistema immuni msejjaħ lupus.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa sintomi ta' lupus matul it-trattament b'Zessly. Sinjali jinkludu uġiġ fil-ġogi jew raxx fuq il-haddejn jew id-dirghajn li kun sensitiv għax-xemx.

Tfal u adolexxenti

L-informazzjoni hawn fuq tapplika wkoll għat-tfal u l-adolexxenti. Flimkien ma' dan:

- Xi pazjenti tfal u teenagers li rċievew imblokkaturi ta' TNF bħal infliximab, żviluppaw kanċers li jinkludu tipi mhux tas-soltu, li xi kultant irriżultaw f'mewt.
- Aktar tfal li jkunu qed jieħdu infliximab żviluppaw infezzjonijiet meta mqabbla ma' persuni adulti.
- It-tfal għandhom jirċievu t-tilqim rakkomandat qabel ma jibdew il-kura b'Zessly. It-tfal jistgħu jirċievu xi tilqim waqt it-trattament b'Zessly iżda m'għandhomx jirċievu tilqim ħaj waqt li jkunu qed jużaw Zessly.

Jekk m'intix ċert jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tghoddx għalik, tkellem mat-tabib tiegħek qabel tingħata Zessly.

Mediċini ohra u Zessly

Pazjenti li jbatu minn mard infjammatorju diġà jieħdu mediċini biex jikkuraw il-problema tagħhom. Dawn il-mediċini jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji. It-tabib tiegħek ser jgħidlek liema mediċini għandek tibqa tuża waqt li qed tieħu Zessly.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża jew użajt dan l-aħħar xi mediċini ohra, inkluż kwalunkwe mediċina ohra biex tikkura l-marda ta' Crohn, kolite bl-ulċeri, artrite rewmatojde, *ankylosing spondylitis*, artrite psorjatika jew psorjasi jew mediċini li inti ksibt mingħajr riċetta, bħal vitamini jew mediċini mill-ħxejjex.

B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża kwalunkwe minn dawn il-mediċini:

- Mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek.
- Kineret (anakira). Zessly u Kineret m'għandhomx jintużaw flimkien.
- Orencia (abatacet). Zessly u Orencia m'għandhomx jintużaw flimkien.

Waqt li tkun qed tuża Zessly m'għandekx tirċievi tilqim ħaj. Jekk kont qed tuża Zessly waqt it-tqala jew jekk qed tirċievi Zessly waqt li qed tredda', għid lit-tabib tat-tarbija tiegħek u professjonisti ohra fil-kura tas-saħħa li qed jieħdu ħsieb lit-tarbija tiegħek dwar l-użu tiegħek ta' Zessly qabel it-tarbija tirċievi xi tilqim.

Jekk m'intix ċert jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tghoddx għalik, tkellem mat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek qabel tuża Zessly.

Tqala, treddiġ u fertilità

- Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. Zessly għandu jintuża matul it-tqala jew waqt it-treddiġ biss jekk it-tabib ihoss li huwa meħtieġ għalik.

- Ghandek tevita li tohroġ tqila meta tkun qed tigi ikkurata b'Zessly u għal 6 xhur wara li tieqaf tinghata l-kura bih. Iddiskuti l-użu ta' kontraċezzjoni waqt dan iż-żmien mat-tabib tiegħek.
- Jekk irċevejt Zessly waqt it-tqala, it-tarbija tiegħek jista' jkollha riskju akbar li tiehu infezzjoni.
- Huwa importanti li tghid lit-tobba tat-tarbija tiegħek u professjonisti oħra fil-qasam mediku dwar l-użu tiegħek ta' Zessly qabel it-tarbija tiegħek tinghata xi tilqima. Jekk irċevejt Zessly waqt it-tqala, l-ghoti tat-tilqima ta' BCG (użata biex tipprevjeni t-tuberkulożi) lit-tarbija tiegħek fi żmien 12-il xahar wara t-twelid jista' jwassal għal infezzjoni b'kumplikazzjonijiet serji, inkluż mewt. Tilqim ħaj bħat-tilqima tal-BCG m'għandux jinghata lit-tarbija tiegħek fi żmien 12-il xahar wara t-twelid, hlief jekk it-tabib tat-tarbija tiegħek jirrakkomandalek mod ieħor. Għal aktar tagħrif ara s-sezzjoni dwar it-tilqim.
- Jekk tkun qed tredda', huwa importanti li tghid lit-tobba tat-tarbija tiegħek u professjonisti oħra tal-kura tas-saħħa dwar l-użu tiegħek ta' Zessly qabel mat-tarbija tiegħek tinghata xi vaċċin. M'għandux jinghata tilqim ħaj lit-tarbija tiegħek waqt li inti tkun qed tredda' hlief jekk it-tabib tat-tarbija tiegħek jirrakkomandalek mod ieħor.
- Numru ta' ċelluli bojod tad-demem imnaqqas b'mod sever kien irrappurtat fi trabi mwielda lil nisa trattati b'inflimab waqt it-tqala. Jekk it-tarbija tiegħek ikollha deni kontinwu jew infezzjonijiet, ikkuntattja lit-tabib tat-tarbija tiegħek immedjatament.

Sewqan u thaddim ta' magni

Zessly mhux probabli li jaffettwalek il-hila biex ssuq jew thaddem għodda jew magni. Jekk thossok għajjen, sturdut, jew ma tflahx wara li tiehu Zessly, issuqx u tużax għodod jew magni.

Zessly fih sodium

Zessly fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, li tista' tghid huwa essenzjalment 'hieles mis-sodium'. Madankollu, qabel jinghatalek Zessly, huwa jithallat ma' soluzzjoni li fiha s-sodium. Kellem lit-tabib tiegħek jekk qieghed/qegħda fuq dieta b'ammont baxx ta' melħ.

3. Kif ser jinghata Zessly

Artrite rewmatojde

Id-doża tas-soltu hija 3 mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem.

Artrite bi psorjasi, *Ankylosing spondylitis* (marda ta' Bechterew), psorjasi, kolite ulċerattiva u l-marda ta' Crohn

Id-doża tas-soltu hija 5 mg għal kull kg ta' piż tal-ġisem.

Kif jinghata Zessly

- Zessly ser jiġi mogħti lilek mit-tabib tiegħek jew infermier.
- It-tabib jew infermier tiegħek ser jipprepara l-medicina għall-infużjoni.
- Il-medicina se tinghata bħala infużjoni (drip) fuq medda ta' saghtejn f'wahda mill-vini tiegħek, is-soltu f'dirghajk. Wara t-tielet kura, it-tabib tiegħek għandu mnejn jiddeċiedi li jagħti d-doża tiegħek ta' Zessly fuq medda ta' siegħa.
- Ser tkun monitorjat waqt li tkun qed tinghata Zessly u anki għal siegħa sa saghtejn wara dan.

Kemm jinghata Zessly

- It-tabib ser jiddeċiedi id-doża tiegħek u kemm trid tiehu Zessly ta' spiss. Dan jiddependi mill-marda tiegħek, mill-piż tiegħek u kemm ikollok rispons tajjeb għal Zessly.
- It-tabella hawn taht turi kemm trid tiehu ta' spiss is-soltu din il-medicina wara l-ewwel doża tiegħek.

It-2 doża	Ġimagħtejn wara l-ewwel trattament
It-3 doża	6 ġimgħat wara l-ewwel trattament
Doži addizzjonali	Kull 6 sa 8 ġimgħat skont il-marda tiegħek

Użu fit-tfal u fl-adolexxenti

Zessly għandu jintuza biss fi tfal jekk ikunu qed jiġu ikkurati għall-marda ta' Crohn jew kolite bl-ulċeri. Dawn it-tfal għandu jkollhom 6 snin jew aktar.

Jekk tinghata Zessly aktar milli suppost

Minhabba li din il-medicina qed tinghatalek mit-tabib jew infermier tiegħek, mhux probabli li ser tinghata aktar milli suppost. M'hemmx effetti sekondarji magħrufa li għejjin minhabba li tiehu wisq Zessly.

Jekk tinsa jew taqbez l-infuzjoni Zessly tiegħek

Jekk tinsa jew taqbez appuntament sabieħ tirċievi Zessly, għamel appuntament ieħor kemm jista' jkun malajr.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Il-biċċa l-kbira tal-effetti sekondarji huma hfief jew moderati. Madankollu, xi whud mill-pazjenti jista' jkollhom effetti sekondarji serji u jistgħu jehtieġu kura. Effetti sekondarji jistgħu jitfaċċaw ukoll wara li l-kura tiegħek b'Zessly tkun waqfet.

Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi wiehed minn dawn:

- **Sinjali ta' reazzjoni allergika** bhal nefha f'wiċċek, xufftejk, haqek jew grizmejk li jistgħu jgħallqu diffikultajiet biex tibla' jew biex tiehu n-nifs, raxx tal-ġilda, horriqija, nefha f'idejk, saqajk jew għekiesi. Xi whud minn dawn ir-reazzjonijiet jistgħu jkunu serji jew ta' periklu għall-ħajja. Reazzjoni allergika tista' ssehh fi żmien sagħtejn minn meta tinghatalek l-injezzjoni jew aktar tard. Aktar sinjali ta' effetti sekondarji allergiċi li jistgħu jsseħħu sa 12-il jum wara l-injezzjoni tiegħek jinkludu wġiġh fil-muskoli, deni, uġiġh fil-ġogi jew xedaq, griżem misluhin jew uġiġh ta' ras.
- **Sinjali ta' problema fil-qalb** bhal skumdità jew uġiġh fis-sider, uġiġh fid-dirghajn, uġiġh fl-istonku, qtugħ ta' nifs, ansjetà, mejt, sturdament, hass hażin, għaraq, nawwsja (dardir), rimettar, tferfir jew taħbit qawwi f'sidrek, taħbit tal-qalb mgħaġġel jew bil-mod, u nefha f'saqajk.
- **Sinjali ta' infezzjoni (inkluzja TB)** bhal deni, thossok għajjen, sogħla li tista' tkun persistenti, qtugħ ta' nifs, sintomi bhal tal-influenza, telf tal-piż, issir għarqan/a bil-lejl, dijarea, griġhi, tingabar il-materja fl-intern jew madwar l-anus (axxess), problemi fis-snien jew thoss hrug meta tghaddi l-awrina.
- **Sinjali possibbli ta' kanċer** jinkludu iżda mhumiex limitati għal nefha fl-ghoqiedi tal-limfa, telf ta' piż, deni, għoqiedi mhux tas-soltu fil-ġilda, bidliet fil-ghazz jew fil-kulur tal-ġilda jew h ruġ ta' demm mhux tas-soltu mill-vagina.
- **Sinjali ta' problema fil-pulmun** bhal sogħla, tbat biex tiehu n-nifs jew thoss għafsa f'sidrek.
- **Sinjali ta' problema fis-sistema nervuża (inkluzja problemi fl-ghajnejn)** bhal sinjali ta' puplesija (tnemnim jew dgħufija f'daqqa waħda fil-wiċċ, fi driegħ jew riġel, speċjalment fuq naħa waħda ta' ġismek; konfużjoni f'daqqa waħda, diffikultà biex titkellem jew tifhem; diffikultà biex tara minn għajnejn waħda jew miż-żewġ għajnejn, diffikultà biex timxi, sturdament, telf tal-bilanċ jew tal-koordinazzjoni jew uġiġh ta' ras qawwi), aċċessjonijiet, tingiz/ tnemnim fi kwalunkwe parti ta' ġismek, jew dgħufija fid-dirghajn jew fir-riġlejn, tibdil fil-vista bhal meta tara doppju jew problemi oħra tal-ghajnejn.
- **Sinjali ta' problemi tal-fwied** (inkluzja infezzjoni tal-epatite B meta tkun qabditek epatite B fil-passat) bhal meta l-ġilda jew għajnejk jisfaru, l-awrina jkollha lewn kannella-skur, jew uġiġh jew nefha fil-parti leminija ta' fuq tal-istonku, uġiġh fil-ġogi, raxx fil-ġilda, jew deni.
- **Sinjali ta' marda tas-sistema immuni** bhal uġiġh fil-ġogi jew raxx f'haddejk jew dirghajk li tkun sensittiva għax-xemx (lupus) jew sogħla, qtugħ ta' nifs, deni jew raxx fil-ġilda (sarkojdozi).

- **Sinjali ta' għadd baxx tad-demmm** bħal deni persistenti, fsada jew titbengel aktar malajr, tikek żgħar homor jew vjola kkawżati minn hruġ ta' demm taħt il-ġilda, jew tidher pallidu/a.
- **Sinjali ta' problemi serji fil-ġilda** bħal dbabar homor bħal mira jew irqajja' tondi spiss bi bzieżaq fin-nofs fuq it-tronk, partijiet kbar ta' ġilda titqaxxar u taqa' (sfoljazzjoni), ulċeri fil-h alq, fil-gerżuma, fl-immieher, fil-ġenitali u fl-ghajnejn jew imsiemer żgħar bil-materja li jistgħu jinfirxu mal-ġisem. Dawn ir-reazzjonijiet fil-ġilda jistgħu jkunu bid-deni.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota xi wiehed minn dawn t'hawn fuq.

Dawn l-effetti sekondarji li ġejjin ġew osservati b'mediċini li fihom infliximab:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Uġigh fl-istonku, dardir
- Infezzjonijiet ikkawżati minn bħal herpes jew influwenza
- Infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs bħal sinozite
- Uġigh ta' ras
- Effett sekondarju minhabba infużjoni
- Uġigh.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Tibdil fil-mod kif jahdem il-fwied tiegħek, zieda fl-enzimi tal-fwied (li jidhru mit-testijiet tad-demmm)
- Infezzjonijiet fil-pulmun jew fis-sider bħal bronkite jew pnemonja
- Tbatu jew twegga biex tiehu n-nifs, uġigh fis-sider
- Hruġ ta' demm fl-istonku jew fl-imsaren, dijarea, indigestjoni, hruq ta' stonku, stitikezza
- Raxx bħal tal-hurriq (horriqija), raxx li jieklok jew ġilda xotta
- Problemi biex iżzomm il-bilanċ jew thossok sturdut/a
- Deni, teghreq aktar
- Problemi biċ-ċirkulazzjoni bħal pressjoni baxxa jew pressjoni għolja
- Tbenġil, fawra shuna jew tinfaraġ, ġilda shuna, hamra (fawra)
- Thossok ghajien jew dghajef
- Infezzjonijiet ikkawżati minn batterji bħal avvalenar tad-demmm, axxess jew infezzjoni tal-ġilda (ċellulite)
- Infezzjoni fil-ġilda minhabba fungu
- Problemi fid-demmm bħal anemija jew għadd baxx taċ-ċelluli bojod tad-demmm
- Għoqod tal-limfa minfuhin
- Depressjoni, problemi biex torqod
- Problemi fl-ghajnejn, inkluż ghajnejn homor u infezzjonijiet
- Qalb thabbat tghaġġel (takikardija) jew palpitazzjonijiet
- Uġigh fl-ghadam, fil-muskoli jew fid-dahar
- Infezzjoni fl-apparat tal-awrina
- Psorjasi, problemi fil-ġilda bħal ekżema u jaqa' x-xagħar
- Reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni bħal uġigh, nefha, hmura jew hakk
- Tkekix ta' bard, jingabar fluwidu taħt il-ġilda li jikkawża nefha
- Thossok imtarraġ jew thoss sensazzjoni ta' tingiz.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Nuqqas ta' demm, nefha ta' vina
- Jingabar id-demmm barra mill-kanali tad-demmm (ematoma) jew tbenġil
- Problemi tal-ġilda bħal infafet, felul, kulur anormali tal-ġilda jew tbajja, jew xufftejn minfuhin, jew il-ġilda teħxien, jew ġilda li tkun hamra, bil-qxur, u taqa qxur qxur
- Reazzjonijiet allergiċi severi (eż. anafilassi), disturb tas-sistema immuni li jissejjah lupus, reazzjonijiet allergiċi għall-proteini ohrajn
- Il-ġrieħi jdumu aktar biex ifiequ

- Nefha tal-fwied (epatite) jew tal-marrara jew hsara fil-fwied
- Thossok tinsa, irritabbli, konfuż/a, nervuż/a
- Problemi fl-ghajnejn inkluz vista imċajpra jew imnaqqsa, ghajnejn minfuhin jew xghira.
- Insufficjenza tal-qalb li tfigg għall-ewwel darba jew li tmur għall-agħar, qalb thabbat bil-mod
- Hass hazin
- Aċċessjonijiet, problemi fin-nervituri
- Toqba fil-musrana jew imblukkar tal-musrana, uġigh jew brim fl-istonku
- Nefha fil-frixa (pankreatite)
- Infezzjonijiet fungali bħal infezzjoni tal-hmira jew infezzjoni bil-fungu fid-dwiefer
- Problemi tal-pulmun (bħal edima)
- Fluwidu madwar il-pulmun (effużjoni mill-plewra)
- Jidjieq il-passaġġ tal-arja fil-pulmun, li jikkawża diffikultà fit-tehid tan-nifs
- Infjammazzjoni fl-inforra tal-pulmun, li tikkawża uġigh qawwi fis-sider li jinhass aghar mat-teh id tan-nifs (plewrisi)
- Tuberkułożi
- Infezzjonijiet fil-kliewi
- Għadd baxx tal-plejtilts, għadd eċċessiv taċ-ċelluli bojod tad-demmm
- Infezzjonijiet tal-vaġina
- Rizzultat ta' test tad-demmm li juri 'antikorpi' kontra ġismek stess
- Bidliet fil-livelli tal-kolesterol u tax-xaħam fid-demmm.
- Żieda fil-piż (għal hafna mill-pazjenti, iż-żieda fil-piż kienet żghira).

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000)

- Tip ta' kanċer tad-demmm (limfoma)
- Id-demmm tiegħek ma jwassalx biżżejjed ossiġenu lill-ġismek, problemi biċ-ċirkulazzjoni bħal tidjiq ta' vina
- Infjammazzjoni tar-rita mad-dawra tal-moħħ (meningite)
- Infezzjonijiet minhabba sistema immuni dghajfa
- Infezzjoni tal-epatite B jekk kellek epatite B fil-passat
- Fwied infjammat ikkawżat minn problema bis-sistema immuni tiegħek (epatite awtoimmuni)
- Problema fil-fwied li tikkawża sfura fil-ġilda jew fl-abjad tal-ghajnejn (suffejra)
- Nefha jew tkabbir anormali tat-tessuti
- Reazzjoni allergika qawwija li tista' tikkawża telf mis-sensi u tista' tkun ta' periklu għall-hajja (xokk anafilattiku)
- Nefha tal-arterji jew tal-vini ż-żgħar (vaskulite)
- Disturbi immuni li jistgħu jaffettwaw il-pulmun, ġilda u l-ghoqod tal-limfa (bħal sarkojdozi)
- Ġabriet ta' ċelluli immuni kawża ta' rispons infjammatorju (leżjonijiet granulomatużi)
- Nuqqas ta' interess jew emozzjoni
- Problemi serji fil-ġilda bħal nekrolizi tossika tal-epiderme, Sindrome ta' Stevens-Johnson u pustullozi ekzantematuża mifruxa akuta
- Problemi oħra fil-ġilda bħal eritema multiforme, reazzjonijiet likenojdi (raxx tal-ġilda hamrani fil-vjola bil-hakk u/jew hjut bojod fil-griz fuq il-membrani mukużi), infafet u ġilda titqaxxar, jew imsiemer (furunkulozi)
- Disturbi serji fis-sistema nervuża bħal mijelite transversa, mard jixbah lill-isklerozi multipla, nevrite ottika u sindrome ta' Guillain-Barré
- Infjammazzjoni fl-ghajn li tista' tikkawża bidliet fil-vista, inkluz telf tad-dawl
- Fluwidu fir-rita tal-qalb (effużjoni mill-perikardju)
- Problemi serji fil-pulmun (bħal mard tal-interstizju tal-pulmun).
- Melanoma (tip ta' kanċer tal-ġilda)
- Kanċer tal-ghonq tal-utru
- Għadd tad-demmm baxx, inkluz numru ta' ċelluli bojod tad-demmm imnaqqas b'mod sever
- Tikek żgħar homor jew vjola kkawżati minn hrug ta' demmm taħt il-ġilda
- Valuri mhux normali ta' proteina tad-demmm imsejha 'complement factor' li hija parti mis-sistema immuni.

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

- Kanċer fi tfal u adulti
- Kanċer rari tad-demem li jaffettwa l-aktar tfal subien bejn it-13 u d-19-il sena u rgħiel żgħar (limfoma taċ-ċelluli T epatosplenika)
- Insuffiċjenza tal-fwied
- Karċinoma taċ-ċellula ta' Merkel (tip ta' kanċer tal-ġilda)
- Sarkoma ta' Kaposi, kanċer rari relatat ma' infezzjoni tal-virus tal-herpes tal-bniedem 8. Is-sarkoma ta' Kaposi ġeneralment tidher bħala leżjonijiet vjola fuq il-ġilda
- Kondizzjoni msejha dermatomijosite tmur għall-agħar (osservata bħala raxx fil-ġilda li jsehh flimkien ma' dghufija fil-muskoli)
- Attakk tal-qalb
- Puplesija
- Telf tal-vista temporanju waqt jew fi żmien sagħtejn minn meta tingħata l-infuzjoni
- Infezzjoni minn tilqima ħajja minhabba sistema immuni mdgħajfa.

Effetti sekondarji addizzjonali fit-tfal u fl-adolesxenti

Tfal li ħadu infliximab għal marda ta' Crohn urew xi differenzi fl-effetti sekondarji meta mqabbla ma' persuni adulti li ħadu infliximab għall-marda ta' Crohn. L-effetti sekondarji li sehhew iktar fit-tfal kienu: għadd baxx ta' ċelluli tad-demem ħomor (anemija), demm fl-ippurgar, livelli totali baxxi ta' ċelluli tad-demem bojod (lewkopenija), ħmura jew il-wieċ jħmar (fwawar), infezzjonijiet virali, livelli baxxi ta' ċelluli tad-demem bojod li jiġġieldu infezzjoni (newtropsenija), ksur fl-għadam, infezzjoni kkawżata minn batterja u reazzjonijiet allergiċi tal-apparat tan-nifs.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Zessly

Ġeneralment Zessly ser jinħażen minn professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa. Id-dettalji ta' kif jinħażen, jekk ikollok bżonnhom huma kif imiss:

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara "EXP". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħzen fi-frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).
- Din il-medicina tista' tinħażen ukoll fil-kartuna oriġinali f'ħażna barra mill-frigġ sa massimu ta' 30°C għal perjodu wieħed sa sitt xhur, iżda li ma jaqbiżx id-data ta' skadenza oriġinali. F'din is-sitwazzjoni, terġax tpoġġiha lura fil-ħażna mkessha. Ikteb id-data l-ġdida ta' skadenza fuq il-kartuna inkluż jum/xahar/sena. Armi din il-medicina jekk ma tintużax sad-data ta' skadenza l-ġdida jew sad-data stampata fuq il-kartuna, skont liema tiġi l-ewwel.
- Huwa rakkomandat li meta Zessly ikun ippreparat għall-infuzjoni, jintuza kemm jista' jkun malajr (fi żmien 3 sigħat). Madankollu, jekk is-soluzzjoni tkun ippreparata f'ambjent hieles mill-mikrobi, jista' jinżamm fi frigġ bejn $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ għal 24 siegħa.
- Tużax din il-medicina jekk tinnota telf tal-kulur jew ikun fiha xi frak.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Zessly

- Is-sustanza attiva hi infliximab. Kull kunjett fih 100 mg ta' infliximab. Wara li jkun ippreparat kull ml jkun fih 10 mg ta' infliximab

- Is-sustanzi l-oħra huma disodium succinate hexahydrate, succinic acid, sucrose, polysorbate 80 (ara sezzjoni 2).

Kif jidher Zessly u l-kontenut tal-pakkett

Zessly jiġi bħala kunjett tal-ħġieġ li jkun fih trab għal konċentrat għal-soluzzjoni għall-infużjoni (trab għal konċentrat). It-trab huwa abjad.

Zessly huwa disponibbli f'pakketti li fihom 1, 2, 3, 4 jew 5 kunjetti. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
L-Awstrija

Manifattur

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
L-Awstrija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1526 Ljubljana
Is-Slovenja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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. Latvija filiāle
Tel: +371 67 892 006

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

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

Portugal

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

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jinghata għall-professionisti tal-kura tas-saħha biss:

Pazjenti ttrattati b'infliximab għandhom jinghataw il-kartuna biex tfakkar lill-pazjent.

Istruzzjonijiet għall-użu u l-immaniġġjar – kondizzjonijiet ta' hażna

Ahžen f'temperatura ta' 2 °C - 8 °C.

Zessly jista' jinhażen f'temperaturi sa massimu ta' 30 °C għal perjodu wiehed sa 6 xhur, iżda li ma jaqbiżx id-data ta' skadenza oriġinali. Id-data ta' skadenza l-ġdida għandha tinkiteb fuq il-kartuna. Ladarba jitnehha minn hażna fil-frigġ, Zessly m'għandux jitpoġġa lura f'hażna fil-frigġ.

Istruzzjonijiet għall-użu u l-immaniġġjar- rikostituzzjoni, dilwizzjoni u għoti

Biex titjieb it-traċcabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem li l-kumpanija tagħti lill-prodott u n-numru tal-lott tal-prodott mediċinali li jinghata għandhom jitnizzlu b'mod ċar.

1. Ikkalkula d-doża u n-numru ta' kunjetti ta' Zessly. Kull kunjett ta' Zessly fih 100 mg ta' infliximab. Ikkalkula l-volum kollu tas-soluzzjoni Zessly rikostitwit illi huwa meħtieġ.
2. Taht kundizzjonijiet aseptiċi, irrikostiwxxi kull kunjett ta' Zessly b'10 ml ilma għall-injezzjonijiet, billi tuża siringa mġhammra b'labra 21-gauge (0.8 mm) jew iżgħar. Nehhi t-tapp li jinqala' b'daqqa ta' saba' mill-kunjett u imsaħ il-wiċċ b'tajjara b'70% alkohol. Dahhal il-labra tas-siringa fil-kunjett min-nofs tat-tapp tal-lasktu u mmira l-ilma għall-injezzjonijiet lejn il-ġenb tal-ħġieġ tal-kunjett. Hallat is-soluzzjoni bil-mod billi ddawwar il-kunjett biex jinhall it-trab lajofilizzat. Evita li thawwad fit-tul jew bis-saħha. IĊĊAQILQUX BIS-SAĤHA. Ġieli tiffirma ragħwa fis-soluzzjoni meta tiġi rikostitwita. Halli s-soluzzjoni rikostitwita toqghod għal 5 minuti. Iċċekkja li s-soluzzjoni tkun bejn bla kulur għal kannella ċar u opalexxenti. Is-soluzzjoni tista' tiffirma ftit frak translucidu, peress li infliximab huwa proteina. Tużahx jekk ikun hemm xi frak mhux ċar, telf tal-kulur jew xi frak ieħor preżenti.
3. Iddilwixxi l-volum totali tad-doża tas-soluzzjoni rikostitwita Zessly għal 250 ml b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%). Tiddilwix is-soluzzjoni rikostitwita ta' Zessly bi kwalunkwe dilwent ieħor. Id-dilwizzjoni tista' ssir billi jingibed volum tas-soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) mil-flixkun tal-ħġieġ jew borża tal-infuzjoni ta' 250 ml li jkun daqs il-volum ta' Zessly rikostitwit. Żid bil-mod il-volum totali tas-soluzzjoni ta' Zessly rikostitwita mal-flixkun jew borża tal-infuzjoni ta' 250 ml. Hallat bil-mod.
4. Agħti s-soluzzjoni tal-infuzjoni fuq perjodu ta' mhux inqas mill-ħin ta' infuzjoni rakkomandat. Uża biss sett tal-infuzjoni li jkollu filtru fil-pajp, sterili, li ma jikkawżax id-deni, u li jehel miegħu livell baxx ta' proteini (daqs tal-pori 1.2 mikrometru jew inqas). Peress li m'hemm l-ebda preservattiv, huwa rakkomandat li s-soluzzjoni għall-infuzjoni għandha tibda tinghata kemm jista' jkun malajr u fi żmien tliet sigħat minn meta tkun rikostitwita u dilwita. Meta tkun rikostitwita u dilwita taht kundizzjonijiet aseptiċi, is-soluzzjoni ta' Zessly għall-infuzjoni tista' tintuża fi żmien 24 siegħa jekk tinhażen f'temperatura ta' 2 °C – 8 °C. Taħzinx xi parti mis-soluzzjoni biex tużaha darb'ohra.
5. Ma sarux studji fiżiċi bijokimiċi dwar il-kompatibilità biex ikun evalwat l-użu ta' Zessly ma' aġenti ohra meta jinghataw flimkien. L-infuzjoni ta' Zessly m'għandiex issir flimkien ma' aġenti ohra fl-istess linja intravenuża.
6. Ifli Zessly għal frak jew telf tal-kulur qabel ma jinghataw. Tużax jekk jidher xi frak mhux ċar, telf tal-kulur jew frak ieħor.
7. Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.