

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zessly 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare flacon conține infliximab (infliximabum) 100 mg. Infliximab este un anticorp monoclonal IgG1 chimeric uman-murinic produs în celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologia ADN-ului recombinat. După reconstituire, fiecare ml conține 10 mg infliximab.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat)

Pulberea este o peletă albă liofilizată.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

#### **Poliartrită reumatoidă**

Zessly, în asociere cu metotrexatul, este indicat pentru diminuarea semnelor și simptomelor, precum și îmbunătățirea stării fizice la:

- pacienți adulți care prezintă boala în formă activă, în cazul în care răspunsul terapeutic a fost inadecvat după administrarea medicamentelor antireumatice modificatoare ale bolii (DMARDs), inclusiv metotrexat.
- pacienți adulți cu boală severă, activă și progresivă, netratați anterior cu metotrexat sau alte DMARDs.

La aceste grupuri de pacienți, s-a demonstrat prin determinări radiografice o reducere a vitezei de progresie a leziunilor articulare (vezi pct. 5.1).

#### **Boala Crohn la adulți**

Zessly este indicat pentru:

- tratamentul bolii Crohn activă moderată până la severă, la pacienți adulți care nu au prezentat răspuns terapeutic în ciuda efectuării unei cure terapeutice complete și adecvate cu un corticosteroid și/sau un imunosupresor sau care nu tolerează sau prezintă contraindicații pentru astfel de terapii.
- tratamentul bolii Crohn active, fistulizate, la pacienți adulți care nu au prezentat răspuns terapeutic în ciuda efectuării unei cure terapeutice complete și adecvate cu tratament convențional (inclusiv antibiotice, drenaj și terapie imunosupresoare).

#### **Boala Crohn la copii și adolescenți**

Zessly este indicat pentru tratamentul bolii Crohn active, severe, la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, care nu au prezentat răspuns la terapia convențională cu corticosteroid administrat în asociere cu un imunosupresor și la terapia nutrițională primară sau care prezintă o intoleranță, sau le sunt contraindicate aceste terapii. Infliximabul a fost studiat doar în administrare concomitentă cu terapie imunosupresoare convențională.

### **Colita ulcerativă**

Zessly este indicat pentru tratamentul colitei ulcerative active moderate până la severă la pacienți adulți care au prezentat răspuns terapeutic inadecvat la terapia convențională care include corticosteroizi și 6-mercaptopurină (6-MP) sau azatioprina (AZA), sau care nu tolerează sau prezintă contraindicații pentru astfel de terapii.

### **Colita ulcerativă la copii și adolescenți**

Zessly este indicat pentru tratamentul colitei ulcerative active severe la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, care au prezentat răspuns inadecvat la terapia convențională care include corticosteroizi și 6-MP sau AZA sau care prezintă intoleranță sau contraindicații medicale pentru astfel de tratamente.

### **Spondilita anchilozantă**

Zessly este indicat pentru tratamentul spondilitei anchilozante active, severe la pacienți adulți care au prezentat răspuns terapeutic inadecvat la terapia convențională.

### **Artrita psoriazică**

Zessly este indicat pentru tratamentul artritei psoriazice active și progresive la pacienți adulți în cazul în care răspunsul terapeutic a fost inadecvat după administrarea DMARDs.

Zessly trebuie administrat:

- în asociere cu metotrexat
- sau în monoterapie la pacienți care prezintă intoleranță la metotrexat sau la care este contraindicată administrarea metotrexatului.

S-a demonstrat că infliximabul ameliorează funcția fizică la pacienții cu artrită psoriazică și reduce rata de progresie a afectării articulațiilor periferice după cum o demonstrează examenul radiologic la pacienții cu subtipurile articulare simetrice ale bolii (vezi pct. 5.1).

### **Psoriazis**

Zessly este indicat pentru tratamentul psoriazisului în plăci moderat până la sever la pacienți adulți care nu au răspuns terapeutic, prezintă contraindicație sau nu tolerează alte terapii sistemice inclusiv cele cu ciclosporină, metotrexat sau PUVA (vezi pct. 5.1).

## **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu Zessly trebuie inițiat și supravegheat de către medici specializați, cu experiență în diagnosticarea și tratarea poliartritei reumatoide, bolilor inflamatorii intestinale, spondilitei anchilozante, artritei psoriazice sau psoriazisului. Zessly trebuie administrat intravenos. Perfuziile cu Zessly trebuie administrate de către personal medical calificat, instruit pentru a detecta orice probleme legate de perfuzii. Pacienții tratați cu Zessly trebuie să primească prospectul și cardul de reamintire al pacientului.

Pe durata tratamentului cu Zessly, alte terapii concomitente, de exemplu cele cu corticosteroizi și imunosupresoare, trebuie optimizate.

## Doze

### Adulți (cu vârsta $\geq$ 18 ani)

#### Poliartrita reumatoidă

Doza recomandată este de 3 mg/kg administrată în perfuzie intravenoasă, urmată de doze suplimentare de perfuzie de 3 mg/kg, la intervale de 2 și 6 săptămâni după prima perfuzie și apoi o dată la 8 săptămâni.

Zessly trebuie administrat concomitent cu metotrexatul.

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de obicei, în decurs de 12 săptămâni de tratament. Dacă un pacient prezintă un răspuns inadecvat sau nu mai răspunde după această perioadă, trebuie luată în considerare creșterea treptată a dozei cu aproximativ 1,5 mg/kg, până la maxim 7,5 mg/kg la fiecare 8 săptămâni. Alternativ, poate fi luată în considerare administrarea unei doze de 3 mg/kg la intervale de 4 săptămâni. Dacă se obține un răspuns adecvat, pacienții trebuie să continue cu aceeași doză, la aceleași intervale. Continuarea terapiei trebuie reevaluată cu atenție la pacienții care nu prezintă semne ale beneficiului terapeutic în primele 12 săptămâni de tratament sau după ajustarea dozei.

#### Boala Crohn activă, moderată până la severă

Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată în perfuzie intravenoasă, urmată de o perfuzie suplimentară a câte 5 mg/kg la 2 săptămâni după prima perfuzie. Dacă un pacient nu prezintă răspuns terapeutic după 2 doze, nu trebuie administrat în continuare tratament cu infliximab. Datele disponibile în prezent nu susțin continuarea tratamentului cu infliximab la pacienții care nu răspund în 6 săptămâni după perfuzia inițială.

La pacienții care prezintă răspuns terapeutic, strategiile alternative pentru continuarea tratamentului sunt:

- Întreținere: Perfuzii suplimentare cu 5 mg/kg la 6 săptămâni după doza inițială, urmate de perfuzii la fiecare 8 săptămâni sau
- Readministrare: Perfuzie a câte 5 mg/kg dacă semnele și simptomele de boală reapar (vezi mai jos „Readministrarea” și pct. 4.4).

Deși datele comparative lipsesc, datele limitate de la pacienții care au răspuns inițial la doza de 5 mg/kg, dar la care ulterior a dispărut răspunsul, indică faptul că unii pacienți pot prezenta din nou răspuns la creșterea dozei (vezi pct. 5.1). Continuarea tratamentului trebuie să fie atent reevaluată la pacienții care nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic după ajustarea dozei.

#### Boala Crohn activă, fistulizată

Doza recomandată este de 5 mg/kg, sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare cu 5 mg/kg, la intervale de 2 și 6 săptămâni după prima perfuzie. Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic după administrarea acestor 3 doze, nu trebuie administrat în continuare tratament cu infliximab.

La pacienții care prezintă răspuns terapeutic, strategiile alternative pentru continuarea tratamentului sunt:

- Întreținere: Perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la fiecare 8 săptămâni sau
- Readministrare: Perfuzie cu 5 mg/kg dacă semnele și simptomele de boală reapar, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la fiecare 8 săptămâni (vezi mai jos „Readministrarea” și pct. 4.4).

Deși datele comparative lipsesc, datele limitate de la pacienții care au răspuns inițial la doza de 5 mg/kg, dar la care ulterior a dispărut răspunsul, indică faptul că unii pacienți pot prezenta din nou

răspuns la creșterea dozei (vezi pct. 5.1). Continuarea tratamentului trebuie să fie atent reevaluată la pacienții care nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic după ajustarea dozei.

În boala Crohn, experiența privind readministrarea, în cazul reapariției semnelor și simptomelor de boală, este limitată, iar datele comparative referitoare la raportul beneficiu/risc ale strategiilor alternative de continuare a tratamentului sunt insuficiente.

#### Colita ulcerativă

Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată în perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la intervale de 2 și 6 săptămâni după prima perfuzie, apoi la fiecare 8 săptămâni.

Datele disponibile sugerează că răspunsul clinic este obținut, de obicei, în 14 săptămâni de tratament, adică după 3 doze. Continuarea tratamentului trebuie reevaluată cu atenție la pacienții care nu prezintă semne ale beneficiului terapeutic în această perioadă.

#### Spondilita anchilozantă

Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată în perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la intervale de 2 și 6 săptămâni după prima perfuzie, apoi la fiecare 6 sau 8 săptămâni. Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic în 6 săptămâni (adică după administrarea a 2 doze), nu trebuie continuat tratamentul cu infliximab.

#### Artrita psoriazică

Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată în perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la intervale de 2 și 6 săptămâni după prima perfuzie, apoi la fiecare 8 săptămâni.

#### Psoriazis

Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg la intervale de 2 și 6 săptămâni după prima perfuzie și apoi la fiecare 8 săptămâni. Dacă pacientul nu prezintă răspuns terapeutic după 14 săptămâni (adică după administrarea a 4 doze), nu trebuie continuat tratamentul cu infliximab.

#### Readministrarea în cazul bolii Crohn și al poliartritei reumatoide

Dacă semnele și simptomele bolii reapar, Zessly poate fi readministrat în decurs de 16 săptămâni după ultima perfuzie. În studiile clinice, reacțiile de hipersensibilitate de tip întârziat au fost mai puțin frecvente și au apărut după intervale libere de administrare a infliximabului de mai puțin de 1 an (vezi pct. 4.4 și 4.8). Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea readministrării infliximabului după un interval liber de peste 16 săptămâni. Aceasta se referă atât la pacienții cu boală Crohn, cât și la pacienții cu poliartrită reumatoidă.

#### Readministrarea în cazul colitei ulcerative

Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea readministrării, alta decât la fiecare 8 săptămâni (vezi pct. 4.4 și 4.8).

#### Readministrarea în cazul spondilitei anchilozante

Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea readministrării, alta decât la fiecare 6 – 8 săptămâni (vezi pct. 4.4 și 4.8).

### Readministrarea în cazul artritei psoriazice

Nu s-au stabilit siguranța și eficacitatea readministrării, alta decât la fiecare 8 săptămâni (vezi pct. 4.4 și 4.8).

### Readministrarea în cazul psoriazisului

Experiența limitată privind retratamentul cu o doză unică de infliximab în caz de psoriazis, după un interval de 20 săptămâni, sugerează o eficacitate scăzută și o incidență crescută a reacțiilor la perfuzie, ușoare până la moderate, comparativ cu regimul inițial de inducție (vezi pct. 5.1).

Experiența limitată obținută din retratamentul pacienților cu un regim de administrare de re-inducție, ca urmare a episoadelor de acutizare a bolii, sugerează o incidență mai mare a reacțiilor la perfuzie, inclusiv a celor grave, comparativ cu tratamentul de întreținere de 8 săptămâni (vezi pct. 4.8)

### Readministrarea în diferite indicații

În cazul în care tratamentul de întreținere este întrerupt și este necesară reînceperea tratamentului, nu este recomandată utilizarea unui regim de re-inducție (vezi pct. 4.8). În această situație, tratamentul cu Zessly va fi reinițiat sub formă de doză unică, urmată de dozele de întreținere recomandate, descrise mai sus.

### Grupe speciale de pacienți

#### Vârstnici:

Nu au fost conduse studii specifice cu infliximab la pacienți vârstnici. În studiile clinice nu au fost observate diferențe majore ale clearance-ului sau volumului de distribuție, datorate vârstei. Nu sunt necesare ajustări ale dozei (vezi pct. 5.2). Pentru informații suplimentare cu privire la siguranța utilizării infliximabului la pacienții vârstnici (vezi pct. 4.4 și 4.8).

#### Insuficiență renală și/sau hepatică:

Infliximabul nu a fost studiat la aceste grupe de pacienți. Nu pot fi făcute recomandări de administrare (vezi pct. 5.2).

#### Copii și adolescenți

##### *Boala Crohn (vârsta între 6 și 17 ani)*

Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, urmată de două perfuzii suplimentare a câte 5 mg/kg, la intervale de 2 și 6 săptămâni după prima perfuzie, apoi la fiecare 8 săptămâni. Datele disponibile nu susțin continuarea administrării de infliximab la copiii și adolescenții care nu au răspuns la tratament în primele 10 săptămâni (vezi pct. 5.1).

Pentru a menține beneficiile clinice, unii pacienți pot necesita un interval mai scurt între administrări, în timp ce în cazul altor pacienți un interval mai lung între administrări poate fi suficient. Pacienții care au avut intervalul dintre doze mai scurt de 8 săptămâni pot prezenta un risc crescut de reacții adverse. Continuarea tratamentului cu un interval mai scurt între administrări trebuie fie evaluată cu atenție la pacienții care nu prezintă nicio dovadă de beneficiu terapeutic suplimentar după o modificare a intervalului dintre administrări.

Siguranța și eficacitatea infliximabului la copii cu vârsta sub 6 ani cu boală Crohn nu au fost încă studiate. Datele farmacocinetice disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele la copiii cu vârstă sub 6 ani.

### *Colită ulcerativă (vârsta între 6 și 17 ani)*

Doza recomandată este de 5 mg/kg administrată sub formă de perfuzie intravenoasă urmată de perfuzii suplimentare cu doze a câte 5 mg/kg la 2 și 6 săptămâni după prima perfuzie, apoi la fiecare 8 săptămâni. Datele disponibile nu susțin continuarea tratamentului cu infliximab la copiii și adolescenții care nu au răspuns în primele 8 săptămâni de tratament (vezi pct. 5.1).

Siguranța și eficacitatea infliximabului la copii cu vârsta sub 6 ani cu colită ulcerativă nu au fost încă studiate. Datele farmacocinetice disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele la copiii cu vârstă sub 6 ani.

### *Psoriazis*

Siguranța și eficacitatea infliximabului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani pentru indicația de psoriazis nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

### *Artrită idiopatică juvenilă, artrită psoriazică și spondilită anchilozantă*

Siguranța și eficacitatea infliximabului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani pentru indicații de artrită idiopatică juvenilă, artrită psoriazică și spondilită anchilozantă nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

### *Artrită reumatoidă juvenilă*

Siguranța și eficacitatea infliximabului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani pentru indicația de artrită reumatoidă juvenilă nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8 și 5.2 dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

## **Mod de administrare**

Zessly trebuie administrat intravenos timp de 2 ore. Toți pacienții cărora li s-a administrat Zessly trebuie ținuți sub observație timp de cel puțin 1-2 ore după perfuzie, pentru a se observa reacțiile adverse acute legate de perfuzie. Echipamentele pentru intervenție de urgență, cum sunt adrenalina, antihistaminicele, corticosteroizii și aparatura pentru intubare, trebuie să fie disponibile. Pacienții pot fi tratați anterior, de exemplu cu un antihistaminic, hidrocortizon și/sau paracetamol și viteza perfuziei poate fi încetinită pentru a scădea riscul de apariție a unor reacții adverse legate de perfuzie în special dacă acestea au apărut anterior (vezi pct. 4.4).

### Scurtarea duratei de perfuzie la adulți

La pacienții atent selectați, care au tolerat cel puțin 3 perfuzii inițiale cu Zessly cu durată de 2 ore (faza de inducție) și la care se administrează tratament de întreținere, poate fi luată în considerare administrarea perfuziilor următoare într-o perioadă cu durată de până la 1 oră, dar nu mai puțin. Dacă, în asocieră cu scurtarea perioadei de perfuzie, apare o reacție legată de perfuzie, se poate lua în considerare o viteză mai mică de perfuzie pentru perfuziile ulterioare dacă tratamentul trebuie continuat. Scurtarea perioadei de perfuzie la doze > 6 mg/kg nu a fost studiată (vezi pct. 4.8).

Pentru instrucțiuni de preparare și administrare, vezi pct. 6.6.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, la alte proteine murine sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienți cu tuberculoză sau alte infecții severe cum ar fi sepsis, abcese și infecții cu germeni oportuniști (vezi pct. 4.4).

Pacienți cu insuficiență cardiacă moderată sau severă (clasa III/IV NYHA) (vezi pct. 4.4 și 4.8).

#### **4.4 Atenționări speciale și precauții pentru utilizare**

##### **Trasabilitate**

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

##### **Reacții legate de perfuzie și hipersensibilitatea**

Administrarea de infliximab s-a asociat cu apariția unor reacții adverse acute legate de perfuzie, inclusiv șoc anafilactic și reacții de hipersensibilitate de tip întârziat (vezi pct. 4.8).

Reacțiile adverse acute legate de perfuzie, inclusiv reacții anafilactice, pot să apară în timpul (în decurs de câteva secunde) sau în decurs de câteva ore după administrarea perfuziei. Dacă apar reacții adverse acute legate de perfuzie, aceasta trebuie întreruptă imediat. Echipamentul de intervenție de urgență, cum ar fi adrenalina, antihistaminicele, corticosteroizii și aparatură pentru intubare, trebuie să fie disponibile. Pentru a preveni apariția efectelor ușoare și tranzitorii, pacienții pot fi pretratați cu antihistaminice, hidrocortizon și/sau paracetamol.

Pot să apară anticorpi față de infliximab și apariția lor s-a asociat cu o creștere a frecvenței reacțiilor legate de perfuzie. Un procent mic de reacții legate de perfuzie a fost reprezentat de reacții alergice grave. De asemenea, s-a observat și o asociere între apariția anticorpilor la infliximab și scăderea duratei răspunsului terapeutic. Administrarea concomitentă de imunomodulatoare s-a asociat cu o incidență mai mică de apariție a anticorpilor la infliximab și cu reducerea frecvenței reacțiilor legate de perfuzie.

Efectul terapiei concomitente cu imunomodulatoare a fost mai evident la pacienții tratați episodic decât la pacienții cărora li se administrează tratament de întreținere. Pacienții care întrerup tratamentul cu imunosupresoare înainte sau în timpul tratamentului cu infliximab prezintă un risc mai mare de apariție a acestor anticorpi. Anticorpii față de infliximab nu pot fi detectați întotdeauna în probele de ser. Dacă apar reacții grave, trebuie să se administreze tratament simptomatic, iar administrarea ulterioară a perfuziilor cu Zessly trebuie întreruptă (vezi pct. 4.8).

În studiile clinice s-au raportat reacții de hipersensibilitate de tip întârziat. Datele disponibile sugerează un risc crescut de apariție a hipersensibilității de tip întârziat odată cu creșterea intervalului liber dintre administrările infliximabului. Pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat medicului dacă apare orice reacție adversă de tip întârziat (vezi pct. 4.8). Dacă pacienților li se readministrează tratament după o perioadă îndelungată de întrerupere, aceștia trebuie monitorizați cu atenție pentru a se observa apariția eventualelor semne și simptome ale hipersensibilității de tip întârziat.

##### **Infecții**

Pacienții trebuie monitorizați strict în ceea ce privește apariția infecțiilor, inclusiv a tuberculozei înainte, în timpul și după tratamentul cu Zessly. Deoarece eliminarea infliximabului poate să dureze până la 6 luni, monitorizarea trebuie continuată de-a lungul acestei perioade. În plus, tratamentul cu Zessly nu trebuie continuat dacă pacientul prezintă o infecție severă sau sepsis.

Utilizarea Zessly la pacienții cu infecții cronice sau cu antecedente de infecții recurente, inclusiv cu terapia imunosupresoare concomitentă, trebuie să se facă cu precauție. Pacienții trebuie sfătuiți să evite în mod adecvat expunerea la factorii de risc potențiali pentru apariția infecțiilor.

Factorul de necroză tumorală alfa ( $TNF_{\alpha}$ ) este un mediator al inflamației și modulează răspunsul imunitar celular. Date experimentale arată că  $TNF_{\alpha}$  este esențial pentru combaterea infecțiilor intracelulare.



Experiența clinică arată că apărarea gazdei împotriva infecțiilor este compromisă la unii pacienți tratați cu infliximab.

Trebuie menționat că supresia  $TNF_{\alpha}$  poate masca simptome ale infecției cum ar fi febra. Recunoașterea precoce a prezenței clinice atipice a infecțiilor grave și a prezenței clinice tipice a infecțiilor rare și neobișnuite, este de extremă importanță pentru a reduce la minim întârzierile de diagnostic și tratament.

Pacienții care iau tratament cu blocanți TNF sunt mai susceptibili la apariția infecțiilor grave.

La pacienții tratați cu infliximab s-a raportat apariția tuberculozei, infecțiilor bacteriene, inclusiv a sepsisului și pneumoniei, a infecțiilor fungice invazive, virale și altor infecții cu germeni oportuniști. Unele dintre aceste infecții au evoluat cu deces; cele mai frecvente infecții oportunistice raportate, cu o rată a mortalității de  $> 5\%$ , au inclus pneumocistoza, candidoza, listerioza și aspergiloza.

Pacienții care dezvoltă o infecție nouă în timpul tratamentului cu Zessly trebuie urmărită îndeaproape și trebuie să urmeze o evaluare diagnostică completă. Administrarea Zessly trebuie întreruptă dacă un pacient dezvoltă o nouă infecție gravă sau sepsis, și trebuie inițiat tratament antimicrobial și antifungic corespunzător până la controlarea infecției.

### Tuberculoză

La pacienții la care s-a administrat infliximab s-a raportat apariția de tuberculoză activă. Trebuie specificat faptul că în majoritatea cazurilor tuberculoza a fost extrapulmonară, prezentă fie cu localizare locală sau ca boală diseminată.

Înainte de începerea tratamentului cu Zessly este necesară o evaluare atentă a pacienților, atât pentru depistarea tuberculozei active cât și a celei inactivă („latente”). Această evaluare trebuie să includă o anamneză detaliată care să conțină antecedentele personale de tuberculoză sau posibilele contacte anterioare cu focare de tuberculoză și tratamentul anterior și/sau curent cu imunosupresoare. Efectuarea testelor de screening adecvate (de exemplu testul cutanat la tuberculină, radiografia toracică și/sau testul de eliberare de interferon gamma), este necesară la toți pacienții (pot să existe recomandări locale referitoare la acestea). Se recomandă ca rezultatele acestor teste să fie consemnate în cardul de reamintire al pacientului. Medicii care prescriu sunt atenționați că la pacienții cu boli severe sau la cei imunodeprimați pot să apară rezultate fals negative ale testului la tuberculină.

Dacă s-a diagnosticat tuberculoză activă, tratamentul cu Zessly nu trebuie început (vezi pct. 4.3).

Dacă se suspectează tuberculoză latentă, trebuie consultat un medic cu experiență în tratarea tuberculozei. În toate situațiile descrise mai jos, trebuie evaluat cu foarte mare atenție raportul beneficiu/risc al tratamentului cu Zessly.

Dacă s-a diagnosticat tuberculoză inactivă („latentă”), trebuie început tratamentul tuberculozei latente cu terapie antituberculoasă înainte de începerea tratamentului cu Zessly și în concordanță cu recomandările locale.

La pacienții care au mai mulți factori de risc sau factori de risc semnificativi pentru tuberculoză și au un test negativ pentru tuberculoză latentă, trebuie avută în vedere terapia antituberculoasă înainte de începerea tratamentului cu Zessly.

Utilizarea terapiei antituberculoase trebuie de asemenea avută în vedere înainte de începerea tratamentului cu Zessly la pacienții cu antecedente de tuberculoză activă sau latentă la care nu poate fi confirmat faptul că au urmat un regim terapeutic adecvat.

Au fost raportate unele cazuri de tuberculoză activă la pacienții tratați cu infliximab în timpul și după tratamentul tuberculozei latente.

Toți pacienții trebuie informați să solicite asistență medicală dacă apar semne/simptome sugestive pentru tuberculoză (de exemplu, tuse persistentă, scădere/pierdere în greutate, subfebrilitate), în timpul și după tratamentul cu Zessly.

### Infecții fungice invazive

La pacienții tratați cu Zessly, dacă aceștia dezvoltă o afecțiune sistemică gravă trebuie să fie suspectată o infecție fungică invazivă cum ar fi aspergiloza, candidoza, pneumocistoza, histoplasmoza, coccidioidomicoza sau blastomicoza, și într-un stadiu incipient, când acești pacienți sunt investigați, trebuie consultat un medic cu experiență în diagnosticarea și tratarea infecțiilor fungice invazive. Infecțiile fungice invazive se manifestă mai degrabă ca afecțiune diseminată decât ca afecțiune localizată, și analizele pentru antigeni și anticorpi pot fi negative la unii pacienți cu infecție activă. Trebuie luat în considerare un tratament antifungic empiric adecvat în timp ce se realizează investigațiile diagnostice luând în calcul atât riscul infecției fungice severe cât și riscurile tratamentului antifungic.

Pentru pacienții care au locuit în sau au călătorit în zone în care infecțiile fungice invazive cum ar fi histoplasmoză, coccidioidomicoza, sau blastomicoza sunt endemice, beneficiile și riscurile tratamentului cu Zessly trebuie analizate cu atenție înaintea inițierii tratamentului cu Zessly.

### Boală Crohn fistulizată

Pacienții cu boală Crohn fistulizată, cu fistule acute supurative, nu trebuie să înceapă tratamentul cu Zessly până când nu sunt excluse sursele posibile de infecții, în special abcesele (vezi pct. 4.3).

### **Reactivarea Hepatitei B (VHB)**

Reactivarea hepatitei B a apărut în cazul pacienților care primeau tratament cu un antagonist TNF, inclusiv infliximab și care erau purtători cronici ai acestui virus. Unele cazuri au fost letale.

Înainte de inițierea tratamentului cu Zessly, pacienții trebuie testați pentru prezența infecției cu virusul hepatitic B (VHB). În cazul pacienților detectați pozitiv pentru infecția cu VHB, se recomandă consultarea cu un medic cu experiență în tratamentul hepatitei de tip B. Purtătorii de VHB care necesită tratament cu Zessly trebuie urmăriți atent pentru orice semne și simptome ale unei infecții active cu VHB, pe toată durata tratamentului, cât și mai multe luni după încheierea acestuia. Nu există date adecvate disponibile în ce privește tratamentul pacienților care sunt purtători de VHB și care primesc terapie antivirală în asociere cu terapie cu antagoniști TNF, pentru a împiedica reactivarea VHB. În cazul pacienților la care apare reactivarea VHB, tratamentul cu Zessly trebuie întrerupt și trebuie inițiată o terapie antivirală eficientă, cu un tratament suportiv adecvat.

### **Evenimente hepatobiliare**

Conform experienței acumulate după punerea pe piață a infliximabului s-au observat cazuri de icter și hepatită non-infecțioasă, unele cu caracter de hepatită autoimună. Au apărut cazuri izolate de insuficiență hepatică care au condus la transplant hepatic sau deces. Pacienții cu simptome sau semne de disfuncție hepatică trebuie evaluați pentru evidențierea lezării hepatice. Dacă apare icterul și/sau creșteri ale ALT  $\geq 5$  ori peste limita superioară a valorilor normalului, trebuie întreruptă administrarea Zessly și trebuie efectuată o investigație amănunțită a acestor anomalii.

### **Administrarea concomitentă de inhibitor al TNF-alfa și anakinra**

În studiile clinice în care s-a administrat concomitent anakinra și alt medicament blocant al TNF $_{\alpha}$ , etanercept, s-au observat infecții grave și neutropenie, fără a se observa un beneficiu clinic suplimentar comparativ cu administrarea de etanercept în monoterapie. Datorită naturii reacțiilor adverse observate în cazul tratamentului asociat cu etanercept și anakinra, este posibil să apară efecte toxice similare în urma asocierii anakinra și a altor medicamente blocante ale TNF $_{\alpha}$ . De aceea, nu se recomandă asocierea dintre Zessly și anakinra.

## **Administrarea concomitentă a inhibitorilor de TNF-alfa și abatacept**

În cadrul studiilor clinice, administrarea concomitentă a antagonistilor TNF-alfa și abatacept a fost asociată cu o creștere a riscului de infecții, inclusiv infecții severe, comparativ cu antagoniștii TNF în monoterapie, fără creșterea beneficiului clinic. Nu este recomandată asocierea Zessly și abatacept.

## **Administrarea concomitentă cu alte terapii biologice**

Nu există informații suficiente cu privire la utilizarea concomitentă a infliximab cu alte terapii biologice utilizate pentru a trata aceleași afecțiuni precum infliximab. Utilizarea concomitentă de infliximab cu aceste medicamente biologice nu este recomandată datorită posibilității unui risc crescut de infecție, precum și alte interacțiuni farmacologice potențiale.

## **Trecerea de la o terapie biologică DMARD la alta**

Se recomandă prudență, iar pacienții trebuie să fie monitorizați în continuare în cazul trecerii de la o terapie biologică la alta, deoarece suprapunerea activității biologice poate crește și mai mult riscul de reacții adverse, inclusiv infecție.

## **Vaccinări**

Dacă este posibil, este recomandat ca pacienții să fie aduși la zi cu toate vaccinările în concordanță cu ghidurile actuale privind vaccinarea, înainte de începerea tratamentului cu infliximab. Pacienții tratați cu infliximab pot primi vaccinările curente, cu excepția vaccinurilor cu virus viu (vezi pct. 4.5 și 4.6).

Într-un subgrup de 90 pacienți adulți cu poliartrită reumatoidă din studiul 2, o proporție similară a pacienților din fiecare grup de tratament (metotrexat plus: placebo [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] sau 6 mg/kg infliximab [n = 46]) a determinat o creștere efectivă de două ori a titrurilor unui vaccin pneumococic polivalent, indicând faptul că infliximabul nu a interferat cu răspunsurile imune umorale independente de celule T. Cu toate acestea, studiile din literatura publicată în diverse indicații (de exemplu, poliartrita reumatoidă, psoriazis, boala Crohn) sugerează că vaccinurile inactivate efectuate în timpul tratamentului cu terapii anti-TNF, inclusiv infliximabul, pot determina un răspuns imun mai scăzut decât la pacienții care nu primesc tratament anti-TNF.

## Vaccinuri cu germeni vii/agenți infecțioși terapeutici

La pacienții care primesc tratament anti-TNF sunt disponibile date limitate privind răspunsul imunologic la vaccinarea cu vaccinuri cu germeni vii sau referitoare la transmiterea secundară a infecțiilor după administrarea vaccinurilor cu germeni vii. Utilizarea de vaccinuri cu germeni vii poate duce la infecții clinice, inclusiv infecții diseminate. Administrarea concomitentă de vaccinuri cu germeni vii împreună cu Zessly nu este recomandată.

## **Expunerea sugarului *in utero***

La sugarii expuși *in utero* la infliximab, a fost raportat decesul din cauza infecției diseminate cu bacilul Calmette-Guérin (BCG) în urma administrării vaccinului BCG după naștere. Se recomandă o perioadă de așteptare de douăsprezece luni după naștere înaintea administrării vaccinurilor cu germeni vii la sugarii expuși *in utero* la infliximab. Dacă nivelurile serice de infliximab la sugar sunt nedetectabile sau administrarea infliximab a fost limitată la primul trimestru de sarcină, administrarea unui vaccin cu germeni vii poate fi luată în considerare la un moment anterior, dacă beneficiul clinic pentru fiecare sugar în parte este evident (vezi pct. 4.6).

## **Expunerea sugarului prin intermediul laptelui matern**

Nu este recomandată administrarea unui vaccin cu germeni vii la un sugar alăptat în timp ce mamei i se administrează infliximab, cu excepția cazului în care nivelurile serice de infliximab sunt nedetectabile la sugar (vezi pct. 4.6).

## **Agenți infecțioși terapeutici**

Utilizarea altor agenți infecțioși terapeutici cum ar fi bacteriile vii atenuate (de exemplu instilații BCG în vezica urinară pentru tratamentul cancerului) ar putea duce la infecții clinice, inclusiv infecții diseminate. Nu se recomandă administrarea concomitentă de agenți infecțioși terapeutici împreună cu Zessly.

## **Procese autoimune**

Deficiența relativă a  $TNF_{\alpha}$  determinată de terapia cu anti-TNF poate avea drept consecință inițierea unui proces autoimun. Dacă un pacient prezintă simptome sugestive de sindrom lupoid după tratamentul cu Zessly și prezintă anticorpi anti-ADN dublu catenar, nu trebuie administrat în continuare tratament cu Zessly (vezi pct. 4.8).

## **Evenimente neurologice**

Administrarea de agenți blocați ai TNF, inclusiv infliximab, s-a asociat cu cazuri de debut sau agravare a simptomelor clinice și/sau parametrilor radiologici ai tulburărilor de demielinizare ale sistemului nervos central, incluzând scleroză multiplă și afecțiuni caracterizate prin demielinizare periferice, inclusiv sindromul Guillain-Barré. La pacienții cu afecțiuni caracterizate prin demielinizare preexistente sau care au debutat recent, înainte de a începe tratamentul cu anti-TNF, trebuie luate în considerare cu multă atenție beneficiile și riscurile asociate tratamentului cu Zessly. Dacă apar aceste tulburări, trebuie luat în considerare întreruperea tratamentului cu Zessly.

## **Afecțiuni maligne și tulburări limfoproliferative**

În fazele controlate ale studiilor clinice cu medicamente blocante ale  $TNF_{\alpha}$ , s-au observat mai multe cazuri de afecțiuni maligne, inclusiv limfom, la pacienții care utilizau un blocant TNF comparativ cu pacienții din grupul de control. Pe parcursul studiilor clinice cu infliximab efectuate pentru toate indicațiile aprobate, incidența limfomului la pacienții tratați cu infliximab a fost mai mare decât cea preconizată în cadrul populației generale, dar apariția acestuia a fost rară. În perioada de după punerea pe piață au fost raportate cazuri de leucemie la pacienți tratați cu antagoniști ai TNF. Există un risc de fond crescut de apariție a limfomului și leucemiei la pacienții cu poliartrită reumatoidă cu boală inflamatorie veche, intens activă, ceea ce complică estimarea riscului.

Într-un studiu clinic de cercetare care a evaluat utilizarea infliximabului la pacienții cu boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) moderată până la severă, s-au raportat mai multe cazuri de afecțiuni maligne la pacienții tratați cu infliximab comparativ cu pacienții din grupul de control. Toți pacienții au fumat mult. Decizia de tratare a pacienților cu risc crescut de apariție a afecțiunilor maligne datorită fumatului în exces, trebuie luată cu precauție.

Pe baza datelor disponibile până în prezent, nu poate fi exclus riscul de apariție a limfoamelor sau a altor afecțiuni maligne la pacienții tratați cu blocați  $TNF_{\alpha}$  (vezi pct. 4.8). Decizia de tratare cu blocante ale TNF a pacienților cu antecedente de afecțiuni maligne sau de continuare a tratamentului la pacienții care au prezentat afecțiuni maligne, trebuie luată cu precauție.

De asemenea, se recomandă prudență la pacienții cu psoriazis care au urmat tratament imunosupresor intensiv în antecedente sau tratament PUVA prelungit.

Afecțiuni maligne, unele letale, au fost raportate la copii, adolescenți și adulți tineri (în vârstă de până la 22 de ani) tratați cu agenți blocați ai TNF (inițierea tratamentului la o vârstă  $\leq$  de 18 ani), inclusiv

în perioada de după punerea pe piață a infliximabului. Aproximativ jumătate din aceste cazuri au fost limfoame. Alte cazuri au fost reprezentate de diverse afecțiuni maligne, inclusiv unele rare asociate de regulă cu imunosupresia. Riscul apariției afecțiunilor maligne la pacienții tratați cu agenți blocanți ai TNF nu poate fi exclus.

După punerea pe piață s-au raportat cazuri de limfom hepatosplenic cu celule T (LHSCT) la pacienți care au primit agenți blocanți ai TNF, inclusiv infliximab. Acest tip rar de limfom cu celule T are o evoluție foarte agresivă și conduce, de obicei, la deces. Aproape tuturor pacienților li s-a administrat tratament cu AZA sau 6-MP concomitent cu sau imediat înainte de tratamentul cu antagoniști TNF. Majoritatea cazurilor care au implicat infliximabul au apărut la pacienți cu boală Crohn sau colită ulcerativă și cele mai multe au fost raportate la adolescenți și adulți tineri, bărbați. Riscul potențial al asocierii de AZA sau 6-MP și Zessly trebuie evaluat cu atenție. Riscul de apariție a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienții aflați în tratament cu infliximab nu poate fi exclus (vezi pct. 4.8).

Melanomul și carcinomul cu celule Merkel au fost raportate la pacienții tratați cu blocante de TNF, inclusiv infliximab (vezi pct. 4.8). Examinarea periodică a tegumentelor este recomandată în special la pacienții cu factori de risc pentru neoplazii cutanate.

Într-un studiu populațional de cohortă, retrospectiv care a utilizat date din registrele naționale de sănătate ale Suediei a fost descoperită o creștere a incidenței cancerului cervical la femeile cu poliartrită reumatoidă tratate cu infliximab, comparativ cu pacientele netratate cu medicamente biologice sau cu populația generală, inclusiv cele cu vârsta de peste 60 ani. Screening-ul periodic trebuie să continue la femeile tratate cu Zessly, inclusiv la cele cu vârsta peste 60 ani.

Toți pacienții cu colită ulcerativă cu risc crescut de displazie sau carcinom de colon (de exemplu pacienți cu colită ulcerativă de durată sau colangită sclerozantă primară) sau care au antecedente de displazie sau carcinom de colon, trebuie investigați pentru evidențierea eventualei displazii, la intervale regulate înainte de tratament sau pe durata bolii. Această evaluare trebuie să includă colonoscopie și biopsie, în funcție de recomandările locale. Datele existente nu indică faptul că tratamentul cu infliximab influențează riscul de apariție a displaziei sau cancerului de colon.

Deoarece nu s-a stabilit posibilitatea de existență a unui risc crescut de apariție a cancerului la pacienții cu displazie nou diagnosticată tratați cu infliximab, trebuie evaluate cu atenție riscurile și beneficiile tratamentului continuu pentru fiecare pacient în parte de către medic.

### **Insuficiență cardiacă**

Zessly trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență cardiacă ușoară (clasa I/II NYHA). Pacienții trebuie monitorizați cu atenție, iar tratamentul cu Zessly nu trebuie continuat la pacienții care prezintă simptome noi sau agravarea insuficienței cardiace (vezi pct. 4.3 și 4.8).

### **Reacții hematologice**

La pacienții ce primeau blocanți de TNF, inclusiv infliximab, au fost rapoarte pentru pancitopenie, leucopenie, neutropenie și trombocitopenie. Toți pacienții trebuie sfătuiți să beneficieze de supraveghere medicală atentă dacă prezintă semne și simptome sugestive pentru discrazie sanguină (de exemplu febră persistentă, echimoze, sângerări, paloare). La pacienții cu tulburări hematologice semnificative, confirmate, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu Zessly.

### **Alte precauții**

Există o experiență limitată în ceea ce privește siguranța tratamentului cu infliximab la pacienții cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale, inclusiv artroplastii. Trebuie avut în vedere timpul de înjumătățire lung al infliximabului dacă se planifică efectuarea unei intervenții chirurgicale. Dacă această intervenție este necesară la un pacient aflat în tratament cu Zessly, acesta trebuie monitorizat cu atenție în ceea ce privește apariția infecțiilor și trebuie luate măsurile adecvate.

Lipsa de răspuns terapeutic în cazul bolii Crohn poate indica prezența stricturilor fibroase fixe care pot necesita tratament chirurgical. Nu există dovezi care să sugereze că infliximabul agravează sau determină apariția stricturilor fibroase.

## **Grupe speciale de pacienți**

### Vârstnici

În cazul pacienților tratați cu infliximab, incidența infecțiilor grave a fost mai mare la pacienții cu vârsta egală sau mai mare de 65 de ani față de cei cu vârsta sub 65 de ani. Câțiva dintre acești pacienți au decedat. Când se tratează pacienți vârstnici, trebuie acordată o atenție specială riscului pentru infecție (vezi pct. 4.8).

### Copii și adolescenți

#### Infecții

În studiile clinice, infecțiile au fost raportate într-o proporție mai mare la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți (vezi pct. 4.8).

#### Vaccinări

Este recomandat, dacă este posibil, la copii și adolescenți să se administreze toate vaccinurile folosite în schema locală de vaccinare, înainte de începerea tratamentului cu Zessly. Pacienții copii și adolescenți tratați cu infliximab pot primi vaccinările curente, cu excepția vaccinurilor cu virus viu (vezi pct. 4.5 și 4.6).

#### Afecțiuni maligne și tulburări limfoproliferative

Afecțiuni maligne, unele letale, au fost raportate la copii, adolescenți și adulți tineri (cu vârstă de până la 22 de ani) tratați cu agenți blocați ai TNF (inițierea tratamentului la o vârstă ≤ de 18 ani), incluzând infliximabul în perioada de după punerea pe piață. Aproximativ jumătate din cazuri au fost limfoame. Alte cazuri au fost reprezentate de o varietate de afecțiuni maligne diferite, inclusiv unele afecțiuni maligne rare asociate de obicei cu imunosupresia. Riscul apariției afecțiunilor maligne la copii și adolescenți tratați cu agenți blocați ai TNF nu poate fi exclus.

După punerea pe piață s-au raportat cazuri de limfom hepatosplenic cu celule T (LHSCT) la pacienți tratați cu agenți blocați ai TNF, incluzând infliximab. Acest tip rar de limfom cu celule T are o evoluție foarte agresivă și conduce, de obicei, la deces. Aproape tuturor pacienților li s-a administrat tratament cu AZA sau 6-MP concomitent cu sau imediat înainte de tratamentul cu antagoniști TNF. Majoritatea cazurilor care au implicat infliximabul au apărut la pacienți cu boală Crohn sau colită ulcerativă și cele mai multe au fost raportate la adolescenți sau adulți tineri, bărbați. Riscul potențial al asocierii de AZA sau 6-MP și Zessly trebuie evaluat cu atenție. Riscul de apariție a limfomului hepatosplenic cu celule T la pacienții tratați cu infliximab nu poate fi exclus (vezi pct. 4.8).

## **Conținut de sodiu**

Zessly conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”. Cu toate acestea, Zessly este diluat în soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu (vezi pct. 6.6).

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii de interacțiune.

La pacienții cu poliartrită reumatoidă, artrită psoriazică și boală Crohn, există indicii conform cărora utilizarea concomitentă a metotrexatului și a altor imunomodulatoare determină diminuarea formării

de anticorpi față de infliximab și creșterea concentrațiilor plasmatice de infliximab. Cu toate acestea, rezultatele sunt incerte datorită deficiențelor metodelor utilizate pentru analizele serice ale infliximabului și ale anticorpilor față de infliximab.

Corticosteroizii nu par să afecteze farmacocinetica infliximabului într-o măsură relevantă din punct de vedere clinic.

Nu se recomandă administrarea concomitentă a Zessly și alte terapii biologice utilizate pentru a trata aceleași afecțiuni precum Zessly, cum ar fi anakinra și abatacept (vezi pct. 4.).

Se recomandă ca vaccinurile cu germeni vii să nu se administreze concomitent cu Zessly. De asemenea, se recomandă ca vaccinurile cu germeni vii să nu fie administrate la sugari după expunerea *in utero* la infliximab, pentru 12 luni după naștere. Dacă nivelurile serice de infliximab la sugar sunt nedetectabile sau administrarea infliximab a fost limitată la primul trimestru de sarcină, administrarea unui vaccin cu germeni vii poate fi luată în considerare la un moment anterior, dacă beneficiul clinic pentru fiecare sugar în parte este evident (vezi pct. 4.4).

Nu este recomandată administrarea unui vaccin cu germeni vii la un sugar alăptat în timp ce mamei i se administrează infliximab, cu excepția cazului în care nivelurile serice de infliximab sunt nedetectabile la sugar (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Nu se recomandă administrarea concomitentă de agenți infecțioși terapeutici împreună cu Zessly (vezi pct. 4.4).

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### **Femei aflate la vârsta fertilă**

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să ia în considerare folosirea unei metode contraceptive adecvate pentru a preveni apariția sarcinii și să continue folosirea acesteia pentru cel puțin 6 luni după ultimul tratament cu Zessly.

##### **Sarcina**

Numărul moderat de cazuri de sarcină cu expunere la infliximab, incluzând aproximativ 1 100 cu expunere pe parcursul primului trimestru de sarcină, care au dus la nașteri vii, a căror evoluție a fost cunoscută, a fost obținut prospectiv și nu a indicat o creștere a ratei malformațiilor la nou-născut.

În baza unui studiu observațional desfășurat în Europa de nord, a fost observat un risc crescut (RP, ÎI 95%; valoarea p) pentru cezariană (1,50, 1,14-1,96; p = 0,0032), naștere prematură (1,48, 1,05-2,09; p = 0,024), dimensiuni reduse comparativ cu vârsta gestațională (2,79, 1,54-5,04; p = 0,0007) și greutate scăzută la naștere (2,03, 1,41-2,94; p = 0,0002) la femeile expuse la infliximab în timpul sarcinii (cu sau fără imunomodulatori/corticosteroizi, 270 sarcini), comparativ cu femeile expuse la imunomodulatori și/sau doar corticosteroizi (6 460 sarcini). Contribuția potențială a expunerii la infliximab și/sau severitatea bolii subiacente în aceste rezultate rămâne neclară.

Datorită inhibiției TNF $\alpha$ , administrarea de infliximab în timpul sarcinii ar putea afecta răspunsurile imune normale la nou-născut. Într-un studiu de toxicitate asupra dezvoltării, efectuat la șoareci prin utilizarea unui anticorp analog care inhibă selectiv activitatea funcțională a TNF $\alpha$  la animal, nu s-au obținut date privind toxicitatea maternă, embriotoxicitatea sau teratogenitatea infliximabului (vezi pct. 5.3).

Experiența clinică disponibilă este limitată. Infliximab trebuie utilizat în timpul sarcinii doar dacă este absolut necesar.

Infliximab traversează placenta, fiind detectat în serul sugarilor până la 12 luni după naștere. În urma expunerii *in utero* la infliximab, sugarii pot avea un risc crescut pentru infecții, inclusiv infecție diseminată gravă care poate avea evoluție letală. Administrarea vaccinurilor cu germeni vii (de exemplu vaccinul BCG) la sugarii expuși la infliximab *in utero* nu este recomandată timp de 12 luni după naștere (vezi pct. 4.4 și 4.5). Dacă nivelurile serice de infliximab la sugar sunt nedetectabile sau administrarea infliximab a fost limitată la primul trimestru de sarcină, administrarea unui vaccin cu germeni vii poate fi luată în considerare la un moment anterior, dacă beneficiul clinic pentru fiecare sugar în parte este evident. De asemenea, au fost raportate cazuri de agranulocitoză (vezi pct. 4.8).

## **Alăptarea**

Datele limitate din literatura publicată indică faptul că niveluri scăzute de infliximab au fost detectate în laptele matern în concentrații de până la 5% din nivelul seric matern. De asemenea, infliximab a fost detectat în serul sugarului după expunerea la infliximab prin intermediul laptelui matern. Deși expunerea sistemică a unui sugar alăptat este de așteptat să fie scăzută deoarece infliximab este în mare parte degradat în tractul gastro-intestinal, nu este recomandată administrarea vaccinurilor cu germeni vii la un sugar alăptat atunci când mamei i se administrează infliximab, cu excepția cazului în care nivelurile serice de infliximab sunt nedetectabile la sugar. Infliximab poate fi luat în considerare pentru utilizare în timpul alăptării.

## **Fertilitatea**

Nu există date preclinice suficiente care să permită formularea unor concluzii privind efectele infliximabului asupra fertilității și a funcției generale de reproducere (vezi pct. 5.3)

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Zessly poate avea o influență minoră asupra capacității de a conduce mașini și de a folosi utilaje. După administrarea infliximabului poate să apară amețeală (vezi pct. 4.8).

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice, infecțiile căilor respiratorii superioare au fost raportate ca cele mai frecvente reacții adverse la medicament (RAM), apărând la 25,3% dintre pacienții tratați cu infliximab comparativ cu 16,5% dintre pacienții de control. Cele mai grave RAM asociate cu administrarea de agenți blocați ai TNF care au fost raportate pentru infliximab includ reactivarea HVB, ICC (insuficiență cardiacă congestivă), infecții grave (incluzând sepsis, infecții oportuniste și TBC), boala serului (reacție de hipersensibilitate întârziată), reacții hematologice, lupus eritematos sistemic/sindrom asemănător lupusului, afecțiuni caracterizate prin demielinizare, reacții hepatobiliare, limfom, LHSCT, leucemie, carcinom cu celule Merkel, melanom, boli maligne la copii și adolescenți, sarcoidoză/reacție asemănătoare sarcoidozei, abces intestinal sau perianal (în boala Crohn), și reacții grave la perfuzie (vezi pct. 4.4).

#### Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse

În tabelul 1 sunt enumerate RAM pe baza experienței din studiile clinice, cât și reacțiile adverse, unele cu rezultate letale, raportate ca urmare a experienței după punerea pe piață. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de frecvența de apariție, utilizând următoarea clasificare: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1\ 000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1\ 000$ ), foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.



**Tabel 1**

**Reacții adverse în studiile clinice și din raportările de după punerea pe piață a medicamentului**

<i>Infecții și infestări</i>	
Foarte frecvente:	Infecție virală (de exemplu gripă, infecție cu virus herpetic).
Frecvente:	Infecții bacteriene (de exemplu sepsis, celulită, abces).
Mai puțin frecvente:	Tuberculoză, infecție fungică (de exemplu candidoză, onicomicoză).
Rare:	Meningită, infecții cu germeni oportuniști (cum sunt infecțiile fungice invazive, [pneumocistoză, histoplasmoză, aspergiloză, coccidioidomicoză, criptocoză, blastomicoză], infecțiile bacteriene [cu micobacterii atipice, listerioză, salmoneloză] și infecțiile virale [cu citomegalovirus], infecțiile parazitare, reactivarea hepatitei B.
Cu frecvență necunoscută	Suprainfecție la vaccinare (după expunerea <i>in utero</i> la infliximab)*
<i>Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)</i>	
Rare:	Limfom, limfom non-Hodgkin, boală Hodgkin, leucemie, melanom, cancer cervical.
Cu frecvență necunoscută:	Limfom hepatosplenic cu celule T (în special la pacienți adolescenți și bărbați tineri cu boală Crohn sau colită ulcerativă), carcinom cu celule Merkel, sarcom Kaposi.
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>	
Frecvente:	Neutropenie, leucopenie, anemie, limfadenopatie.
Mai puțin frecvente:	Trombocitopenie, limfopenie, limfocitoză.
Rare:	Agranulocitoză (inclusiv la copiii expuși <i>in utero</i> la infliximab), purpură trombocitopenică trombocică, pancitopenie, anemie hemolitică, purpură trombocitopenică idiopatică.
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Frecvente:	Simptome alergice respiratorii.
Mai puțin frecvente:	Reacție anafilactică, sindrom de tip lupus, boala serului sau reacție asemănătoare bolii serului.
Rare:	Șoc anafilactic, vasculită, reacție de tip sarcoidoză.
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>	
Mai puțin frecvente:	Dislipidemie.
<i>Tulburări psihice</i>	
Frecvente:	Depresie, insomnie.
Mai puțin frecvente:	Amnezie, agitație, confuzie, somnolență, nervozitate.
Rare:	Apatie.
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Foarte frecvente:	Cefalee.
Frecvente:	Vertij, amețeli, hipoestezie, parestezie.
Mai puțin frecvente:	Convulsii, neuropatie.
Rare:	Mielită transversă, afecțiuni caracterizate prin demielinizare ale sistemului nervos central (afecțiuni asemănătoare sclerozei multiple și nevrită optică), afecțiuni caracterizate prin demielinizare periferice (cum este Sindromul Guillain-Barré, polineuropatia cronică inflamatorie de demielinizare și neuropatie motorie multifocală).
Cu frecvență necunoscută:	Accidente vasculare cerebrale în asociere temporală strânsă cu administrarea în perfuzie
<i>Tulburări oculare</i>	
Frecvente:	Conjunctivită.
Mai puțin frecvente:	Keratită, edem periorbital, orjelet.
Rare:	Endoftalmită.

Cu frecvență necunoscută:	Pierdere temporară a vederii în timpul perfuziei sau în decurs de 2 ore de la perfuzie.
<i>Tulburări cardiace</i>	
Frecvente:	Tahicardie, palpitații.
Mai puțin frecvente:	Insuficiență cardiacă (debut sau agravare), aritmie, sincopă, bradicardie.
Rare:	Cianoză, revărsat lichidian pericardic.
Cu frecvență necunoscută:	Ischemie miocardică/infarct miocardic.
<i>Tulburări vasculare</i>	
Frecvente:	Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială, echimoze, bufeuri, înroșirea tegumentelor.
Mai puțin frecvente:	Ischemie periferică, tromboflebită, hematom.
Rare:	Insuficiență circulatorie, peteșii, vasospasm.
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	
Foarte frecvente:	Infecții ale căilor respiratorii superioare, sinuzită.
Frecvente:	Infecții ale căilor respiratorii inferioare (de exemplu bronșită, pneumonie), dispnee, epistaxis.
Mai puțin frecvente:	Edem pulmonar, bronhospasm, pleurezie, hidrotorax.
Rare:	Boală pulmonară interstițială (inclusiv boală pulmonară interstițială rapid progresivă, fibroză pulmonară și pneumonie).
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Foarte frecvente:	Dureri abdominale, greață.
Frecvente:	Hemoragie gastro-intestinală, diaree, dispepsie, reflux gastroesofagian, constipație.
Mai puțin frecvente:	Perforație intestinală, stenoza intestinală, diverticulită, pancreatită, cheilită.
<i>Tulburări hepatobiliare</i>	
Frecvente:	Funcție hepatică anormală, valori crescute ale transaminazelor hepatice.
Mai puțin frecvente:	Hepatită, afectare hepatocelulară, colecistită.
Rare:	Hepatită autoimună, icter.
Cu frecvență necunoscută:	Insuficiență hepatică.
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Frecvente:	Debut sau agravarea psoriazisului incluzând psoriazis pustular (în principal palmar și plantar), urticarie, erupții tranzitorii cutanate, prurit, hiperhidroză, xerodermie, dermatită micotică, eczemă, alopecie.
Mai puțin frecvente:	Erupție buloasă, seboree, acnee rozacee, papilomatoză cutanată, hiperkeratoză, pigmentare anormală a pielii.
Rare:	Necroliză toxică epidermică, sindrom Stevens-Johnson, eritem multiform, furunculoză, dermatoză buloasă cu IgA liniară (LABD), pustuloză exantematoasă generalizată acută (PEGA), reacții lichenoidale.
Cu frecvență necunoscută:	Agravarea simptomelor de dermatomiozită.
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	
Frecvente:	Artralgie, mialgie, dureri dorsale.
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	
Frecvente:	Infecție a tractului urinar.
Mai puțin frecvente:	Pielonefrită.
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	
Mai puțin frecvente:	Vaginită.

<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Foarte frecvente:	Reacție legată de perfuzie, durere.
Frecvente:	Dureri în piept, oboseală, febră, reacție la locul de injectare, frisoane, edem.
Mai puțin frecvente:	Tulburări de cicatrizare.
Rare:	Leziune granulomatoasă.
<i>Investigații diagnostice</i>	
Mai puțin frecvente:	Autoanticorpi prezenți, creștere a greutateii corporale <sup>1</sup> .
Rare	Modificări ale complementului seric.

\* inclusiv tuberculoză bovină (infecție BCG diseminată), vezi pct. 4.4

<sup>1</sup> În luna 12 a perioadei controlate pentru studiile clinice desfășurate la adulți pentru toate indicațiile, creșterea mediană a greutateii corporale a fost de 3,50 kg pentru subiecții tratați cu infliximab comparativ cu 3,00 kg pentru subiecții la care s-a administrat placebo. Creșterea mediană a greutateii corporale pentru indicațiile de boală inflamatorie intestinală a fost de 4,14 kg pentru subiecții tratați cu infliximab comparativ cu 3,00 kg pentru subiecții la care s-a administrat placebo, iar creșterea mediană a greutateii corporale pentru indicațiile reumatologice a fost de 3,40 kg pentru subiecții tratați cu infliximab comparativ cu 3,00 kg pentru subiecții la care s-a administrat placebo.

Descrierea reacțiilor adverse la medicament selectate

### Reacții legate de perfuzie

În studiile clinice, reacția legată de perfuzie a fost definită ca fiind orice reacție adversă care apare în timpul unei perfuzii sau în decurs de 1 oră după administrarea perfuziei. În studiile clinice de fază III, 18% dintre pacienții cărora li s-a administrat infliximab, comparativ cu 5% dintre pacienții tratați cu placebo, au prezentat o reacție adversă legată de perfuzie. În general, o proporție mai mare dintre pacienții la care s-a administrat infliximab în monoterapie au prezentat o reacție adversă legată de perfuzie comparativ cu pacienții la care s-a administrat infliximab în asociere cu imunomodulatori. Aproximativ 3% dintre pacienți au întrerupt tratamentul din cauza reacțiilor legate de perfuzie și toți pacienții au fost recuperați cu sau fără tratament medical. Dintre pacienții tratați cu infliximab care au prezentat o reacție adversă legată de perfuzie în timpul perioadei de inducție, până la săptămâna 6, 27% au prezentat o reacție adversă legată de perfuzie în timpul perioadei tratamentului de întreținere, săptămâna 7 până la săptămâna 54. Dintre pacienții care nu au prezentat o reacție adversă legată de perfuzie în timpul tratamentului de inducție, 9% au prezentat o reacție adversă legată de perfuzie în timpul tratamentului de menținere.

Într-un studiu clinic cu pacienți cu poliartrită reumatoidă, perfuziile urmau să fie administrate în decurs de 2 ore pentru primele 3 perfuzii. Durata perfuziilor ulterioare poate fi scurtată la nu mai puțin de 40 minute la pacienții care nu au prezentat reacții adverse legate de perfuzie. În acest studiu clinic, șaiszeci și șase la sută dintre pacienți (686 din 1 040) au primit cel puțin o perfuzie cu durată redusă de 90 minute sau mai puțin și 44% dintre pacienți (454 din 1040) au primit cel puțin o perfuzie cu durată redusă de 60 minute sau mai puțin. La pacienții tratați cu infliximab care au primit cel puțin o perfuzie cu durată redusă, reacțiile legate de perfuzie au apărut la 15% dintre pacienți, iar reacțiile grave legate de perfuzie au apărut la 0,4% dintre pacienți.

Într-un studiu clinic efectuat la pacienți cu boală Crohn, reacțiile adverse legate de perfuzie au apărut la 16,6% (27/63) dintre pacienții la care s-a administrat infliximab în monoterapie, la 5% (9/179) dintre pacienții la care s-a administrat infliximab în asociere cu AZA, și la 5,6% (9/161) dintre pacienții la care s-a administrat AZA în monoterapie. O reacție adversă gravă la perfuzie (< 1%) a apărut la un pacient la care s-a administrat infliximab în monoterapie.

Conform experienței dobândite după punerea pe piață a medicamentului, apariția de cazuri de reacții anafilactice, incluzând edem laringian/faringian, bronhospasm sever și convulsii, au fost asociate cu administrarea infliximabului (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri de pierdere temporară a vederii în timpul perfuziei sau în decurs de 2 ore de la perfuzia cu infliximab. Au fost raportate evenimente (unele letale) de ischemie miocardică sau infarct miocardic și aritmii, unele dintre ele în asociere temporală strânsă cu administrarea în perfuzie a

infiximab; de asemenea, au fost raportate accidente vasculare cerebrale în asociere temporală strânsă cu administrarea în perfuzie a infiximab.

#### Reacțiile legate de perfuzie ca urmare a readministrării infiximabului

A fost conceput un studiu clinic, la pacienți cu psoriazis de intensitate moderată până la severă, pentru evaluarea eficacității și siguranței tratamentului de întreținere pe termen lung, comparativ cu retratamentul cu un regim de inducție cu infiximab (maxim 4 perfuzii la 0, 2, 6 și 14 săptămâni) în urma episoadelor de acutizare a bolii. Pacienții nu au primit niciun tratament imunosupresor concomitent. În brațul de retratament, 4% (8/219) pacienți au avut o reacție adversă gravă legată de perfuzie, comparativ cu < 1% (1/222) dintre cei care urmau tratament de întreținere. Majoritatea reacțiilor adverse grave legate de perfuzie au apărut în timpul celei de-a 2-a perfuzii în săptămâna 2. Intervalul de timp între ultima doză de întreținere și prima doză de re-inducție a fost de 35-231 de zile. Simptomele au inclus, fără a fi limitate la, dispnee, urticarie, edem facial și hipotensiune. În toate cazurile, tratamentul cu infiximab a fost întrerupt și/sau inițiat alt tratament cu rezoluția completă a semnelor și simptomelor.

#### Hipersensibilitatea de tip întârziat

În studiile clinice, reacțiile de hipersensibilitate de tip întârziat au fost mai puțin frecvente și au apărut după intervale libere de administrare a infiximabului de mai puțin de 1 an. În studiile privind psoriazisul, reacțiile de hipersensibilitate de tip întârziat au apărut precoce în timpul tratamentului. Semnele și simptomele au inclus mialgii și/sau artralгии, febră și/sau erupții tranzitorii cutanate, iar unii pacienți au prezentat prurit, edem facial, edem al mâinilor sau al buzelor, disfagie, urticarie, dureri în gât și cefalee.

Nu sunt disponibile date suficiente privind incidența reacțiilor de hipersensibilitate de tip întârziat după intervale libere de administrare a infiximabului de peste 1 an dar datele limitate din studii clinice sugerează un risc crescut de apariție a hipersensibilității de tip întârziat, odată cu creșterea intervalului liber de administrare a infiximabului (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu clinic de 1 an cu perfuzii repetate administrate la pacienții cu boală Crohn, incidența reacțiilor asemănătoare bolii serului a fost de 2,4%.

#### Imunogenitate

Pacienții care au prezentat anticorpi la infiximab au fost mai predispuși (aproximativ de 2-3 ori) la reacții legate de perfuzie. Utilizarea concomitentă a imunosupresoarelor se pare că a scăzut frecvența reacțiilor legate de perfuzie.

În studiile clinice în care s-au utilizat doze unice și multiple de infiximab, variind între 1 și 20 mg/kg, anticorpii față de infiximab au fost detectați la 14% dintre pacienți, cărora li s-a administrat orice tip de terapie imunosupresoare și la 24% dintre pacienți care nu au utilizat terapie imunosupresoare. Dintre pacienții cu poliartrită reumatoidă la care s-au utilizat în schemele terapeutice recomandate doze repetate de metotrexat, 8% dintre pacienți au dezvoltat anticorpi față de infiximab. La pacienții cu artrită psoriazică care au primit 5 mg/kg cu sau fără metotrexat, au apărut anticorpi în total la 15% dintre pacienți (anticorpii au apărut la 4% dintre pacienții care au primit metotrexat și la 26% dintre pacienții care nu au primit metotrexat la start). La pacienții cu boală Crohn care au utilizat tratament de întreținere, au apărut anticorpi față de infiximab la 3,3% dintre pacienții cărora li s-a administrat imunosupresoare și la 13,3% dintre pacienții cărora nu li s-a administrat imunosupresoare. Incidența apariției anticorpilor a fost de 2-3 ori mai mare la pacienții care au fost tratați episodic. Datorită metodologiei limitate, o dozare negativă nu poate exclude prezența anticorpilor față de infiximab. La unii pacienți care au prezentat titruri crescute de anticorpi față de infiximab s-a evidențiat o eficacitate scăzută. La pacienții cu psoriazis, tratați cu infiximab ca tratament de întreținere în absența tratamentului imunomodulator concomitent, aproximativ 28% au dezvoltat anticorpi față de infiximab (vezi pct. 4.4: „Reacții legate de perfuzie și hipersensibilitatea”).

## Infecții

La pacienții care au primit infliximab s-au observat tuberculoză, infecții bacteriene, inclusiv sepsis și pneumonie, infecții fungice invazive, virale și alte infecții cu germeni oportuniști. Unele dintre acestea au evoluat cu deces: cel mai frecvent s-au raportat infecțiile oportunistice cu o rată a mortalității de > 5% incluzând pneumocistoza, candidoza, listerioza și aspergiloza (vezi pct. 4.4).

În studiile clinice, 36% dintre pacienții tratați cu infliximab au fost tratați pentru infecții, comparativ cu 25% dintre cei tratați cu placebo.

În studiile clinice pentru poliartrită reumatoidă, incidența infecțiilor grave, inclusiv pneumonie, a fost mai mare la pacienții tratați cu infliximab în asociere cu metotrexat comparativ cu cei tratați cu metotrexat în monoterapie, în special în doze de 6 mg/kg sau mai mari (vezi pct. 4.4).

Infecțiile reprezintă cea mai frecventă reacție adversă gravă semnalată în raportările spontane de după punerea pe piață a medicamentului. În unele cazuri au evoluat cu deces. Aproape 50% dintre decesele raportate, au fost asociate cu infecții. Au fost raportate cazuri de tuberculoză, uneori letală, incluzând tuberculoză miliară și tuberculoză cu localizare extrapulmonară (vezi pct. 4.4).

## Tulburări limfoproliferative și maligne

În studiile clinice cu infliximab în care au fost tratați 5 780 pacienți, reprezentând 5 494 pacient-ani, au fost detectate 5 cazuri de limfom și 26 cazuri de afecțiuni maligne non-limfom, comparativ cu neapariția niciunui limfom și a unui caz de afecțiune malignă non-limfom în rândul celor 1 600 pacienți tratați cu placebo, reprezentând 941 pacient-ani.

În studiile clinice cu infliximab de urmărire pe termen lung până la 5 ani reprezentând 6 234 pacient-ani (3 210 pacienți), au fost raportate 5 cazuri de limfom și 38 cazuri de afecțiuni maligne non-limfom.

Cazuri de afecțiuni maligne, incluzând limfomul, au fost de asemenea raportate în perioada după punerea pe piață (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu clinic explorator care a inclus pacienți cu BPOC moderat până la sever, care sunt fumători sau au fost, 157 pacienți adulți au fost tratați cu infliximab în doze similare cu cele utilizate în poliartrita reumatoidă și boala Crohn. Nouă dintre acești pacienți au dezvoltat afecțiuni maligne incluzând un caz de limfom. Durata mediană de urmărire a fost de 0,8 ani (incidență 5,7% [Î 95% 2,65%-10,6%]). Dintre 77 de pacienți din lotul control s-a raportat un caz de malignitate (durata mediană de urmărire a fost de 0,8 ani; incidență 1,3% [Î 95% 0,03%-7,0%]). Majoritatea acestor afecțiuni maligne s-au dezvoltat la nivelul plămânului, capului și gâtului.

Într-un studiu populațional de cohortă, retrospectiv a fost descoperită o creștere a incidenței cancerului cervical la femeile cu poliartrită reumatoidă tratate cu infliximab, comparativ cu pacientele netratate cu medicamente biologice sau cu populația generală, inclusiv cele cu vârsta de peste 60 ani (vezi pct. 4.4).

În plus, după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de limfom hepatosplenic cu celule T la pacienți tratați cu infliximab, majoritatea cazurilor apărând în cazul bolii Crohn și a colitei ulcerative și cei mai mulți pacienți fiind adolescenți sau adulți tineri, bărbați (vezi pct. 4.4).

## Insuficiență cardiacă

Într-un studiu de fază II care a avut drept scop evaluarea administrării infliximabului în caz de ICC, s-a observat o incidență crescută a mortalității datorate agravării insuficienței cardiace, la pacienții tratați cu infliximab, în special la cei tratați cu cea mai mare doză de 10 mg/kg (adică de 2 ori doza maximă admisă). În acest studiu, 150 pacienți cu ICC clasele III-IV NYHA (fracție de ejeție a ventriculului stâng  $\leq 35\%$ ) au fost tratați cu 3 perfuzii cu infliximab 5 mg/kg, 10 mg/kg sau placebo, timp

de 6 săptămâni. La 38 săptămâni, 9 dintre cei 101 pacienți tratați cu infliximab (2 cu 5 mg/kg și 7 cu 10 mg/kg) au decedat comparativ cu un deces înregistrat printre cei 49 pacienți tratați cu placebo.

La pacienții care utilizează infliximab, au existat după punerea pe piață raportări de agravare a insuficienței cardiace, cu sau fără identificarea unor factori precipitanți. De asemenea, au existat după punerea pe piață raportări de apariție a insuficienței cardiace, inclusiv insuficiență cardiacă la pacienții fără boli cardiovasculare preexistente cunoscute. Unii dintre acești pacienți aveau vârsta sub 50 de ani.

#### Evenimente hepatobiliare

În studiile clinice s-au observat creșteri ușoare până la moderate ale valorilor ALT și AST la pacienții care au utilizat infliximab, fără progresie la boală hepatică severă. Au fost observate creșteri ale ALT  $\geq 5$  x limita superioară a valorilor normale (LSN) (vezi tabelul 2). Când infliximabul a fost utilizat în monoterapie și când a fost utilizat în asociere cu alte imunosupresoare, s-au observat creșteri ale aminotransferazelor (ALT mai frecvent decât AST), într-o proporție mai mare la pacienții care au utilizat infliximab comparativ cu lotul control. Majoritatea valorilor anormale ale aminotransferazelor au fost tranzitorii; cu toate acestea, un număr mic de pacienți au prezentat valori crescute timp îndelungat. În general, pacienții care au prezentat creșteri ale ALT și AST au fost asimptomatici, iar aceste valori anormale au scăzut sau au dispărut la oprirea sau continuarea tratamentului cu infliximab sau la modificarea terapiei concomitente. În studiile după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de icter și hepatită, unele cu caracter de hepatită autoimună, la pacienți care au utilizat infliximab (vezi pct. 4.4).

**Tabelul 2**

**Proporția pacienților care au prezentat o activitate crescută a ALT în cadrul studiilor clinice**

Indicație	Numărul pacienților <sup>3</sup>		Perioada mediană de urmărire (săptămâni) <sup>4</sup>		$\geq 3$ x LSN		$\geq 5$ x LSN	
	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab	placebo	infliximab
Polirtrita reumatoidă <sup>1</sup>	375	1087	58,1	58,3	3,2%	3,9%	0,8%	0,9%
Boala Crohn <sup>2</sup>	324	1034	53,7	54,0	2,2%	4,9%	0,0%	1,5%
Boala Crohn la copii	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4%	N/A	1,5%
Colita ulcerativă	242	482	30,1	30,8	1,2%	2,5%	0,4%	0,6%

Colita ulcerativă la copii și adolescenți	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7%	N/A	1,7%
Spondilita anchilozantă	76	275	24,1	101,9	0,0%	9,5%	0,0%	3,6%
Artrita psoriazică	98	191	18,1	39,1	0,0%	6,8%	0,0%	2,1%
Placa psoriazică	281	1175	16,1	50,1	0,4%	7,7%	0,0%	3,4%

- <sup>1</sup> Pacienții din grupul placebo au primit metotrexat, în timp ce pacienții din grupul infliximab au primit atât infliximab, cât și metotrexat.
- <sup>2</sup> Pacienții din grupul placebo din cele 2 studii de Fază III cu boală Crohn, au primit o doză inițială de 5 mg/kg de infliximab la inițierea studiului și apoi au primit placebo în perioada de menținere. Pacienții care au fost alocați grupului cu placebo în perioada de menținere și care au fost ulterior trecuți pe infliximab sunt incluși în grupul infliximab, în ceea ce privește analiza ALT. În studiul clinic de fază IIIb, efectuat la pacienții cu boală Crohn, pacienților din grupul placebo li s-a administrat AZA 2,5 mg/kg/zi ca și control activ asociat la perfuziile placebo cu infliximab.
- <sup>3</sup> Numărul pacienților evaluați pentru ALT.
- <sup>4</sup> Perioada mediană de urmărire se bazează pe pacienții tratați.

#### Anticorpi antinucleari (ANA)/Anticorpi anti-ADN dublu catenar (ADNdc)

Aproximativ jumătate dintre pacienții tratați cu infliximab în studiile clinice și care au avut ANA negativ inițial, au devenit ANA pozitiv în timpul studiului, comparativ cu aproximativ o cincime dintre pacienții tratați cu placebo. Anticorpii anti-ADNdc au fost nou detectați la aproximativ 17% dintre pacienții tratați cu infliximab, comparativ cu 0% dintre pacienții tratați cu placebo. La ultima evaluare, 57% pacienți tratați cu infliximab au rămas anti-ADNdc pozitivi. Raportările privind apariția lupusului sau sindroame asemănătoare lupusului au fost, totuși, mai puțin frecvente (vezi pct. 4.4).

#### **Copii și adolescenți**

##### Pacienții cu artrită reumatoidă juvenilă

Infliximabul a fost evaluat într-un studiu clinic cu 120 pacienți (cu vârsta cuprinsă între 4 și 17 ani) cu artrită reumatoidă juvenilă activă în pofida tratamentului cu metotrexat. Pacienții au primit 3 sau 6 mg/kg de infliximab sub forma unui tratament de inducție cu 3 doze (în săptămânile 0, 2, 6 sau, respectiv, în săptămânile 14, 16, 20) urmat de tratament de întreținere o dată la 8 săptămâni, în combinație cu metotrexat.

##### Reacții legate de perfuzie

Reacțiile legate de perfuzie au apărut la 35% dintre pacienții cu artrita reumatoidă juvenilă care au primit 3 mg/kg comparativ cu 17,5% dintre pacienții care au primit 6 mg/kg. În grupul cu infliximab 3 mg/kg, 4 pacienți din 60 au prezentat o reacție gravă legată de perfuzie și 3 pacienți au raportat o posibilă reacție anafilactică (2 dintre aceștia erau dintre cei cu reacții grave legate de perfuzie). În grupul cu 6 mg/kg, 2 pacienți din 57 au prezentat o reacție gravă legată de perfuzie, dintre care unul a avut o posibilă reacție anafilactică (vezi pct. 4.4).

##### Imunogenitate

Au apărut anticorpi la infliximab la 38% dintre pacienții care au primit 3 mg/kg comparativ cu 12% dintre pacienții care au primit 6 mg/kg. Titrul de anticorpi a fost semnificativ mai mare în cazul lotului cu 3 mg/kg comparativ cu cel cu 6 mg/kg.

### Infecții

Infecțiile au apărut la 68% (41/60) dintre copiii care au primit 3 mg/kg timp de 52 săptămâni, la 65% (37/57) dintre copiii care au primit infliximab 6 mg/kg timp de 38 săptămâni și la 47% (28/60) dintre copiii care au primit placebo timp de 14 săptămâni (vezi pct. 4.4).

### Copii și adolescenți cu boală Crohn

Următoarele reacții adverse au fost raportate cu frecvență mai mare în rândul copiilor și adolescenților cu boală Crohn, decât în cel al adulților (vezi pct. 5.1): anemie (10,7%), melenă (9,7%), leucopenie (8,7%), înroșirea tegumentelor cu senzație de căldură locală (8,7%), infecții virale (7,8%), neutropenie (6,8%), infecții bacteriene (5,8%) și reacții alergice la nivelul tractului respirator (5,8%). Suplimentar, au fost raportate fracturi osoase (6,8%) dar nu a fost stabilită o relație de cauzalitate. Alte considerații speciale sunt discutate mai jos.

### Reacții legate de perfuzie

În cadrul studiului efectuat la copii și adolescenți cu boală Crohn, 17,5% dintre pacienții împărțiți aleatoriu au prezentat 1 sau mai multe reacții la perfuzie. Nu au existat reacții grave la perfuzie, iar 2 subiecți din studiul efectuat la copii și adolescenți cu boală Crohn au prezentat reacții anafilactice ușoare.

### Imunogenitate

Anticorpilor anti-infliximab au fost depistați în 3 cazuri (2,9%) la copii și adolescenți.

### Infecții

În studiul efectuat la copii și adolescenți cu boală Crohn, infecțiile au fost raportate la 56,3% dintre subiecții care au primit tratament cu infliximab. Infecțiile au fost raportate mai frecvent în rândul subiecților care primeau tratamentul o dată la 8 săptămâni, comparativ cu cei care primeau tratamentul o dată la 12 săptămâni (73,6%, respectiv 38,0%), în timp ce infecțiile grave au fost raportate la 3 pacienți care primeau tratamentul o dată la 8 săptămâni și la 4 pacienți care primeau tratamentul o dată la 12 săptămâni. Cele mai frecvente infecții raportate au fost infecțiile căilor respiratorii superioare și faringitele, în timp ce infecția gravă raportată cel mai frecvent a fost abcesul. Au fost raportate trei cazuri de pneumonie (dintre care unul grav) și două cazuri de herpes zoster (ambele ușoare).

### Copii și adolescenți cu colită ulcerativă

La nivel global, reacțiile adverse raportate în timpul studiilor clinice efectuate la copiii și adolescenții cu colită ulcerativă și la adulții cu colită ulcerativă au fost în general în concordanță. În studiul efectuat la copii și adolescenți cu colită ulcerativă, reacțiile adverse cele mai frecvente au fost infecția căilor respiratorii superioare, faringita, durerea abdominală, febra și cefaleea. Cea mai frecventă reacție adversă a fost agravarea colitei ulcerative, a cărei incidențe a fost mai mare la pacienții la care se administrează schema o dată la 12 săptămâni comparativ cu cei la care se administrează tratament o dată la 8 săptămâni.

### Reacții legate de perfuzie

La nivel global, 8 (13,3%) dintre cei 60 de pacienți tratați au prezentat una sau mai multe reacții legate de perfuzie, cu 4 din 22 (18,2%) în grupul de tratament de întreținere la fiecare 8 săptămâni și 3 din 23 (13,0%) în grupul de tratament de întreținere la fiecare 12 săptămâni. Nu au fost raportate reacții grave legate de perfuzie. Toate reacțiile legate de perfuzie au fost ușoare până la moderate în intensitate.



## Imunogenitate

A fost detectată prezența anticorpilor la infliximab la 4 (7,7%) pacienți până la săptămâna 54.

## Infecții

Infecțiile au fost raportate la 31 (51,7%) din 60 de pacienți tratați în studiul efectuat la copii și adolescenți cu colită ulcerativă și 22 (36,7%) au necesitat tratament antibiotic oral sau parenteral. Procentul de pacienți cu infecții în studiul efectuat la copii și adolescenți cu colită ulcerativă a fost similar cu cel din studiul efectuat la copii și adolescenți cu boală Crohn, dar mai mare decât procentul din studiile efectuate la adulți cu colită ulcerativă. Incidența globală a infecțiilor în studiul efectuat la copii și adolescenți cu colită ulcerativă a fost 13/22 (59%) în grupul cu tratament de întreținere la fiecare 8 săptămâni și 14/23 (60,9%) în grupul cu tratament de întreținere la fiecare 12 săptămâni. Infecția căilor respiratorii superioare (7/60 [12%]) și faringita (5/60 [8%]) au fost cele mai frecvente infecții ale sistemului respirator raportate. Infecții grave au fost raportate la 12% (7/60) din toți pacienții tratați.

În acest studiu au fost mai mulți pacienți din grupa de vârstă cuprinsă între 12 și 17 ani față de grupa de vârstă cuprinsă între 6 și 11 ani (45/60 [75,0%]) versus 15/60 [25,0%]). În timp ce numărul de pacienți din fiecare subgrup este prea mic pentru a obține concluzii definitive privind efectul vârstei asupra evenimentelor legate de siguranță, a existat un procent mai mare a pacienților cu reacții adverse grave și cu întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse la grupul de vârstă mai mic față de grupul de vârstă mai mare. În timp ce procentul de pacienți cu infecții a fost, de asemenea, mai mare în grupul de vârstă mai mic, pentru infecțiile grave, procentul a fost similar la cele două grupuri de vârstă. Procentele globale ale reacțiilor adverse și ale reacțiilor legate de perfuzie sunt similare între grupele de vârstă cuprinse între 6 și 11 ani și 12 și 17 ani.

## **Experiența după punerea pe piață**

Reacțiile adverse spontane grave apărute după punerea pe piață a infliximab la copii și adolescenți, au inclus afecțiuni maligne printre care limfoamele cu celule T hepatosplenice, anomalii tranzitorii ale enzimelor hepatice, sindroame asemănătoare lupusului și autoanticorpi pozitivi (vezi pct. 4.4 și 4.8).

## **Informații suplimentare despre grupe speciale de pacienți**

### Vârstnici

În studiile clinice pentru poliartrită reumatoidă, incidența infecțiilor grave a fost mai mare la pacienții tratați cu infliximab asociat cu metotrexat și care aveau vârstă mai mare sau egală cu 65 de ani (11,3%) comparativ cu toți cei cu vârste sub 65 de ani (4,6%). În cazul pacienților tratați cu metotrexat în monoterapie, incidența infecțiilor grave a fost de 5,2% la pacienții cu vârstă egală sau mai mare de 65 de ani comparativ cu 2,7% la pacienții cu vârstă sub 65 de ani (vezi pct. 4.4).

## **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj. S-au administrat doze unice de până la 20 mg/kg, fără a se constata efecte toxice.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, inhibitori ai factorului de necroză tumorală alfa ( $TNF_{\alpha}$ ), cod ATC: L04AB02.

Zessly este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

#### Mecanism de acțiune

Infliximab este un anticorp monoclonal chimeric uman-murinic, care se leagă cu o afinitate mare de formele solubile și de cele transmembranare ale  $TNF_{\alpha}$ , dar nu și de limfotoxina  $\alpha(TNF_{\beta})$ .

#### Efecte farmacodinamice

Infliximabul inhibă activitatea funcțională a  $TNF_{\alpha}$  într-o mare varietate de teste biologice *in vitro*. Infliximab a prevenit boala la șoarecii transgenici care prezintă poliartrită, ca o consecință a exprimării  $TNF_{\alpha}$  uman constituțional, iar când a fost administrat după debutul bolii, a permis vindecarea articulațiilor erodate. *In vivo*, infliximab formează rapid complexe stabile cu  $TNF_{\alpha}$  uman, proces care merge paralel cu pierderea bioactivității  $TNF_{\alpha}$ .

În articulațiile pacienților cu poliartrită reumatoidă, s-au observat concentrații mari de  $TNF_{\alpha}$  care s-au corelat cu o activitate crescută a bolii. În poliartrita reumatoidă, tratamentul cu infliximab a redus infiltrarea celulelor inflamatorii în zonele inflamate ale articulației, precum și expresia moleculelor care mediază adeziunea celulară, chemotactismul și degradarea tisulară. După tratamentul cu infliximab, pacienții au prezentat niveluri plasmatiche scăzute de interleukină 6 (IL-6) și de proteină C reactivă (PCR), precum și concentrații crescute ale hemoglobinei la pacienții cu poliartrită reumatoidă având concentrații plasmatiche scăzute de hemoglobină, în comparație cu valorile inițiale. Limfocitele din sângele periferic nu au prezentat o scădere numerică semnificativă sau a răspunsurilor proliferative la stimularea mitogenă *in vitro*, comparativ cu celulele pacienților netratați. La pacienții cu psoriazis tratați cu infliximab s-a obținut scăderea inflamației epidermale și normalizarea diferențierii keratinocitelor la nivelul plăcii psoriazice. În artrita psoriazică, tratamentul pe termen scurt cu infliximab a redus numărul celulelor T și a vaselor de sânge în sinovială și pielea psoriazică.

Evaluarea histologică a biopsiilor de colon, obținute înainte și la 4 săptămâni de la administrarea de infliximab, a evidențiat o diminuare substanțială a  $TNF_{\alpha}$  detectabil. Tratamentul cu infliximab administrat pacienților cu boală Crohn a fost, de asemenea, asociat cu o reducere substanțială a markerului seric de inflamație, PCR, care în mod obișnuit este crescut. Numărul total de leucocite a fost foarte puțin afectat la pacienții tratați cu infliximab, cu toate acestea, modificările de la nivelul limfocitelor, monocitelor și neutrofilelor au reflectat treceri spre valorile normale. Celulele mononucleare din sângele periferic (PBMC) ale pacienților tratați cu infliximab au evidențiat un răspuns proliferativ la stimuli nediminuat, comparativ cu pacienții netratați; după tratamentul cu infliximab nu s-a observat nicio modificare substanțială în sinteza de citokine de către PBMC stimulate. Analiza celulelor laminei propria din celulele mononucleare, obținute prin biopsie de la nivelul mucoasei intestinale, a arătat că tratamentul cu infliximab a determinat o scădere a numărului de celule capabile să exprime  $TNF_{\alpha}$  și interferon $_{\gamma}$ . Studii histologice suplimentare au demonstrat că tratamentul cu infliximab diminuează infiltrarea cu celule inflamatorii în zonele afectate ale intestinului, precum și prezența markerilor inflamației la acest nivel. Examinarea endoscopică a mucoasei intestinale a evidențiat vindecarea mucoasei la pacienții tratați cu infliximab.

## Eficacitate și siguranță clinică

### Poliartrită reumatoidă la adulți

Eficacitatea infliximabului a fost evaluată în două studii clinice pivotale, multicentrice, randomizate, dublu-orb. În ambele studii a fost permisă utilizarea concomitentă a unor doze stabile de acid folic, corticosteroizi orali ( $\leq 10$  mg/zi) și/sau a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS). Obiectivele primare au fost reducerea semnelor și a simptomelor, în conformitate cu criteriile Colegiului American de Reumatologie (ACR20 pentru studiul 1 (descriș mai jos), landmark ACR-N pentru studiul 2 (descriș mai jos)), prevenirea leziunilor structurale articulare precum și îmbunătățirea funcției fizice. O reducere a semnelor și a simptomelor a fost definită ca fiind cel puțin o ameliorare cu 20% (ACR20) atât a numărului articulațiilor dureroase cât și a numărului articulațiilor tumefiate și a cel puțin 3 dintre următoarele 5 criterii: (1) estimarea globală a evaluatorului, (2) evaluarea generală a pacientului, (3) evaluarea funcționalității/invalidității, (4) scala vizuală analogă a durerii și (5) valorile vitezei de sedimentare a hematiilor sau proteinei C reactivă. ACR-N utilizează aceleași criterii ca și ACR20, calculate prin considerarea celui mai mic procent de îmbunătățire în număratoarea articulațiilor tumefiate, a celor dureroase și media celor 5 componente rămase ale răspunsului ACR. Leziunile structurale articulare (prezența eroziunilor și a îngustării spațiului articular) atât la nivelul mâinii cât și al piciorului au fost măsurate prin evaluarea față de valoarea inițială a scorului total Sharp modificat de van der Heijde (0–440). Chestionarul de Evaluare a Sănătății (HAQ; scala 0–3) a fost utilizat pentru a măsura în timp modificarea medie față de valoarea inițială a scorului funcției fizice.

Studiul 1 a evaluat răspunsurile la 30, 54 și 102 săptămâni, obținute într-un studiu controlat cu placebo, la 428 pacienți care prezentau poliartrită reumatoidă activă, deși utilizaseră tratament cu metotrexat. Aproximativ 50% dintre pacienți au aparținut Clasei funcționale III. Pacienții au utilizat placebo, infliximab 3 mg/kg sau 10 mg/kg în săptămânile 0, 2 și 6, iar apoi la fiecare 4 sau 8 săptămâni. Tuturor pacienților li s-au administrat doze stabile de metotrexat (în medie 15 mg/săptămână), timp de 6 luni înainte de includerea în studiu, doze care s-au păstrat constante pe toată durata studiului.

Rezultatele din săptămâna 54 (ACR20, scorul total Sharp modificat de van der Heijde și HAQ) sunt prezentate în Tabelul 3. Grade înalte de răspuns clinic (ACR50 și ACR70) au fost observate la toate grupurile tratate cu infliximab la 30 și 54 săptămâni, comparativ cu grupul tratat cu metotrexat în monoterapie.

Reducerea ratei de progresie a leziunilor structurale articulare (eroziuni și îngustarea spațiului articular) a fost observată în săptămâna 54 la toate grupurile de pacienți tratați cu infliximab (Tabelul 3).

Efectele observate în săptămâna 54 s-au menținut pe perioada a 102 săptămâni. Datorită unui număr de retrageri din studiu, magnitudinea diferențelor de efect între grupurile tratate cu infliximab și monoterapie cu metotrexat, nu poate fi evaluată.

**Tabel 3**  
**Efecte asupra ACR20, leziunilor structurale articulare și funcției fizice la săptămâna 54,**  
**studiul 1**

	Control <sup>a</sup>	influximab <sup>b</sup>				Întreg grupul cu influximab <sup>b</sup>
		3 mg/kg q 8 săpt	3 mg/kg q 4 săpt	10 mg/kg q 8 săpt	10 mg/kg q 4 săpt	
Pacienții cu răspuns ACR20/ Pacienții evaluați (%) <sup>c</sup>	15/88 (17%)	36/86 (42%)	41/86 (48%)	51/87 (59%)	48/81 (59%)	176/340 (52%)
Scor total <sup>d</sup> (scor Sharp-modificat de van der Heijde)						
Modificare față de valoarea inițială (Medie ± DS <sup>e</sup> )	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Mediană <sup>c</sup> (Interval de intercuartilic)	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)
Pacienți fără deteriorare/pacienți evaluați (%) <sup>c</sup>	13/64 (20%)	34/71 (48%)	35/71 (49%)	37/77 (48%)	44/66 (67%)	150/285 (53%)
Modificare HAQ față de valoarea inițială în timp <sup>e</sup> (pacienți evaluați)	87	86	85	87	81	339
Medie ± DS <sup>e</sup>	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

<sup>a</sup> control = Toți pacienții prezentau AR activă deși se aflau în tratament cu doze stabile de metotrexat timp de 6 luni înainte de înrolare, doze care au rămas stabile pe întreaga perioadă a studiului. A fost permisă administrarea concomitentă a unor doze stabile de corticosteroizi orali ( $\leq 10$  mg/zi) și/sau AINS, precum și suplimentarea cu acid folic.

<sup>b</sup> toate dozele de influximab administrate în asociere cu metotrexat și acid folic dintre care unele cu corticosteroizi și/sau AINS

<sup>c</sup>  $p < 0,001$ , pentru fiecare grup de tratament cu influximab comparativ cu grupul de control

<sup>d</sup> valori mai înalte au indicat leziuni articulare mai mari.

<sup>e</sup> HAQ = Health Assessment Questionnaire; valori mai înalte au indicat grad de disabilitate mai scăzut.

Studiul 2 a evaluat răspunsurile la 54 săptămâni la 1 004 pacienți care nu au fost tratați anterior cu metotrexat (durata bolii  $\leq 3$  ani, media 0,6 ani) cu poliartrită reumatoidă activă precoce (numărul mediu de articulații tumefiate și dureroase de 19 și respectiv, 31). Toți pacienții au utilizat metotrexat (optimizat la 20 mg/săptămână începând cu săptămâna 8) și fie placebo sau fie influximab 3 mg/kg sau 6 mg/kg în săptămânile 0, 2 și 6 și apoi la fiecare 8 săptămâni. Rezultatele din săptămâna 54 sunt prezentate în Tabelul 4.

După 54 săptămâni de tratament, dozele de influximab + metotrexat au arătat o ameliorare semnificativ mai mare statistic a semnelor și simptomelor comparativ cu metotrexatul în monoterapie, măsurate prin proporția de pacienți care prezintă răspuns ACR20, 50 și 70.

În studiul 2, peste 90% din pacienți au avut cel puțin două radiografii evaluabile. Scăderea ratei progresiei afectării structurale a fost observată în săptămânile 30 și 54 la grupurile cu influximab + metotrexat comparativ cu metotrexatul în monoterapie.

**Tabel 4****Efecte asupra ACRn, leziunilor structurale articulare și funcției fizice în săptămâna 54, studiul 2**

	Placebo + MTX	Infliximab + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Combinat
Subiecți randomizați	282	359	363	722
Procent de ameliorare				
Media ± DS <sup>a</sup>	24,8 ± 59,7	37,3 ± 52,8	42,0 ± 47,3	39,6 ± 50,1
Modificare față de valoarea inițială a scorului total Sharp <sup>b</sup> modificat de van der Heijde				
Medie ± DS <sup>a</sup>	3,70 ± 9,61	0,42 ± 5,82	0,51 ± 5,55	0,46 ± 5,68
Mediană	0,43	0,00	0,00	0,00
Ameliorare față de valoarea inițială a HAQ medie din săptămâna 30 până în săptămâna 54 <sup>c</sup>				
Medie ± DS <sup>d</sup>	0,68 ± 0,63	0,80 ± 0,65	0,88 ± 0,65	0,84 ± 0,65

<sup>a</sup>  $p < 0,001$ , pentru fiecare grup de tratament cu infliximab comparativ cu grupul de control.

<sup>b</sup> valori mai înalte au indicat leziuni articulare mai mari.

<sup>c</sup> HAQ = Health Assessment Questionnaire; valori mai înalte au indicat grad de dizabilitate mai scăzut.

<sup>d</sup>  $p = 0,030$  și  $< 0,001$  pentru grupurile de tratament cu 3 mg/kg și respectiv, 6 mg/kg comparativ cu placebo + MTX.

Datele care susțin creșterea treptată a dozei în poliartrita reumatoidă provin din studiul 1, studiul 2 și studiul 3. Studiul 3 a fost un studiu randomizat, multicentric, dublu-orb, cu 3 brațe, pe grupe paralele, pentru evaluarea siguranței. Într-unul dintre brațele studiului (lotul 2, nr = 329), la pacienții cu un răspuns inadecvat s-a permis creșterea treptată a dozei cu câte 1,5 mg/kg, de la 3 până la 9 mg/kg. Majoritatea acestor pacienți (67%) nu au necesitat nicio creștere a dozei. Dintre pacienții care au necesitat o creștere a dozei, la 80% s-a obținut răspuns clinic și majoritatea acestor pacienți (64%) au necesitat doar o creștere de 1,5 mg/kg.

### Boala Crohn la adulți

#### Tratamentul de inducție în boala Crohn activă moderată până la severă

Eficacitatea tratamentului cu o singură doză de infliximab a fost evaluată la 108 pacienți cu boală Crohn activă, (Indicele de Activitate a Bolii Crohn (CDAI)  $\geq 220 \leq 400$ ) într-un studiu doză-răspuns, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo. Dintre acești 108 pacienți, 27 au fost tratați cu doza recomandată de 5 mg infliximab/kg. Toți pacienții au prezentat anterior un răspuns inadecvat la terapia convențională. A fost permisă utilizarea concomitentă a unor medicamente convenționale în doze stabile, 92% dintre pacienți continuând să utilizeze aceste terapii.

Obiectivul final primar a fost proporția pacienților care au prezentat un răspuns clinic, definit ca o scădere a CDAI cu  $\geq 70$  puncte față de valoarea inițială, în cursul evaluării efectuate după 4 săptămâni, fără o creștere a utilizării medicamentelor sau a intervențiilor chirurgicale pentru boala Crohn. Pacienții care au răspuns în săptămâna a 4-a au fost urmăriți până în săptămâna a 12-a. Obiective finale secundare ale studiului au inclus proporția de pacienți în remisie clinică în săptămâna a 4-a (CDAI  $< 150$ ) și răspunsul clinic în timp.

În săptămâna a 4-a, după administrarea unei doze unice, 22/27 (81%) dintre pacienții tratați cu infliximab 5 mg/kg au prezentat un răspuns clinic, față de 4/25 (16%) dintre pacienții tratați cu placebo ( $p < 0,001$ ). De asemenea, în săptămâna a 4-a, 13/27 (48%) dintre pacienții tratați cu infliximab au obținut o remisie clinică (CDAI  $< 150$ ) față de 1/25 (4%) dintre pacienții tratați cu placebo. Răspunsul a apărut în decurs de două săptămâni și a fost maxim la 4 săptămâni. În cursul ultimei observații efectuate la 12 săptămâni, 13/27 (48%) dintre pacienții tratați cu infliximab continuau să răspundă la tratament.

### Tratamentul de întreținere în boala Crohn activă moderată până la severă la adulți

Eficacitatea perfuziilor repetate cu infliximab au fost studiate într-un studiu clinic cu durata de 1 an (studiul 4). Un număr de 573 pacienți cu boală Crohn activă moderată până la severă (CDAI  $\geq 220 \leq 400$ ) au primit o singură perfuzie de 5 mg/kg în săptămâna 0. 178 dintre cei 580 de pacienți incluși în studiu (30,7%) au avut boală Crohn severă (scorul CDAI  $> 300$  și corticosteroid și/sau imunosupresor concomitent) au corespuns populației precizată în indicații (vezi pct. 4.1). În săptămâna 2, toți pacienții au fost evaluați în privința răspunsului clinic și au fost repartizați aleatoriu într-unul din cele 3 grupuri de tratament; un grup de tratament de întreținere cu placebo, un grup de tratament de întreținere cu 5 mg/kg și un grup de tratament de întreținere cu 10 mg/kg. Toate cele 3 grupuri au primit perfuzii repetate în săptămânile 2, 6 și apoi la fiecare 8 săptămâni.

Dintre cei 573 de pacienți randomizați, la 335 (58%) s-a înregistrat răspuns clinic până în săptămâna 2. Acești pacienți au fost clasificați ca pacienți care au răspuns la tratament până în săptămâna 2 și au fost incluși în analiza primară (vezi Tabel 5). Dintre pacienții clasificați ca nerăspunzând la tratament până în săptămâna 2, la 32% (26/81) din grupul de întreținere cu placebo și la 42% (68/163) din grupul cu infliximab, s-a înregistrat răspuns clinic până în săptămâna 6. Nu a existat nicio diferență între grupuri, în ceea ce privește numărul de pacienți care au răspuns tardiv la tratament după acest moment.

Obiectivele finale primare au fost procentul de pacienți în remisie clinică (CDAI  $< 150$ ) la săptămâna 30 și intervalul de timp până la pierderea răspunsului la săptămâna 54. Scăderea treptată a dozei de corticosteroizi a fost permisă după săptămâna 6.

**Tabel 5**

**Efectele asupra ratei de răspuns și remisie la pacienții cu boală Crohn activă moderată până la severă, datele din studiul 4 (pacienți care au răspuns la tratament până în săptămâna 2)**

	Studiul 4 (pacienți care au răspuns la tratament până în săptămâna 2) % de pacienți		
	Întreținere Placebo  (nr = 110)	Întreținere Infliximab 5 mg/kg (nr = 113) (valoare p)	Întreținere Infliximab 10 mg/kg (nr = 112) (valoare p)
Durata de timp mediană până la dispariția răspunsului până la finalul săptămânii 54	19 săptămâni	38 de săptămâni (0,002)	> 54 săptămâni ( $< 0,001$ )
<b>Săptămâna 30</b>			
Răspuns clinic <sup>a</sup>	27,3	51,3 ( $< 0,001$ )	59,1 ( $< 0,001$ )
Remisiune clinică	20,9	38,9 (0,003)	45,5 ( $< 0,001$ )
Remisiune fără steroizi	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
<b>Săptămâna 54</b>			
Răspuns clinic <sup>a</sup>	15,5	38,1 ( $< 0,001$ )	47,7 ( $< 0,001$ )
Remisiune clinică	13,6	28,3 (0,007)	38,4 ( $< 0,001$ )
Remisiune susținută fără steroizi <sup>b</sup>	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

<sup>a</sup> Reducerea CDAI (Indicele de Activitate al Bolii Crohn)  $\geq 25\%$  și  $\geq 70$  puncte.

<sup>b</sup> CDAI  $< 150$  atât în săptămâna 30 și 54 și care nu au primit corticosteroizi în ultimele 3 luni anterioare săptămânii 54 la pacienții care primeau corticoterapie la momentul inițial.

Începând cu săptămâna 14, pacienților care au răspuns la tratament, dar la care ulterior efectul benefic clinic a dispărut, li s-a permis să treacă la o doză de infliximab cu 5 mg/kg mai mare decât doza care

le-a fost repartizată inițial. Optzeci și nouă de procente (50/56) dintre pacienții la care s-a înregistrat dispariția răspunsului clinic cu terapia de întreținere cu infliximab 5 mg/kg după săptămâna 14, au răspuns la tratamentul cu infliximab 10 mg/kg.

Ameliorări ale parametrilor calității vieții, o reducere a internărilor legate de boală și o reducere a utilizării de corticosteroizi, au fost observate în grupurile cu infliximab ca tratament de întreținere comparativ cu grupul care a primit placebo ca întreținere în săptămânile 30 și 54.

Tratamentul cu infliximab în asociere sau nu cu AZA a fost evaluat într-un studiu dublu-orb, randomizat, cu comparator activ, efectuat la 508 pacienți adulți cu boală Crohn moderată până la severă ( $CDAI \geq 220 \leq 450$ ) care nu au urmat niciodată tratament cu imunosupresoare sau cu medicamente biologice și care au avut o durată mediană a bolii de 2,3 ani. Inițial la 27,4% dintre pacienți s-au administrat corticosteroizi sistemici, la 14,2% s-a administrat budesonid, și la 54,3% dintre pacienți s-au administrat compuși 5-ASA. Pacienții au fost randomizați în grupuri la care s-a administrat AZA în monoterapie, infliximab în monoterapie, și respectiv tratament cu infliximab în asociere cu AZA. Infliximab a fost administrat în doză de 5 mg/kg în săptămânile 0, 2, 6 și apoi la fiecare 8 săptămâni. AZA a fost administrat în doză de 2,5 mg/kg zilnic.

Obiectivul principal al studiului a fost remisiunea clinică fără tratament cu corticosteroizi la săptămâna 26, definit ca remisiunea clinică ( $CDAI < 150$ ) la pacienții care, pentru cel puțin 3 săptămâni, nu li s-a administrat corticosteroid sistemic oral (prednison sau echivalent) sau budesonid în doze  $> 6$  mg/zi. Pentru rezultate vezi Tabelul 6. Proporția de pacienți care prezentau vindecare la nivelul mucoasei în săptămâna 26 a fost semnificativ mai mare la grupul la care s-a administrat tratamentul asociat cu infliximab și AZA (43,9%,  $p < 0,001$ ) și la grupul cu infliximab în monoterapie (30,1%,  $p = 0,023$ ) comparativ cu grupul cu AZA în monoterapie (16,5%).

**Tabel 6**  
**Proporția de pacienți care prezentau remisiune clinică fără tratament cu corticosteroizi la săptămâna 26**

	AZA în monoterapie	Infliximab în monoterapie	Tratament asociat Infliximab + AZA
<b>Săptămâna 26</b>			
Toți pacienții randomizați	30,0% (51/170)	44,4% (75/169) ( $p = 0,006$ )*	56,8% (96/169) ( $p < 0,001$ )*

\* valorile-p reprezintă fiecare grup de tratament cu infliximab versus grupul cu AZA în monoterapie.

Tendențe similare în realizarea remisiunii clinice fără tratament cu corticosteroizi au fost observate la săptămâna 50. În plus, la tratamentul cu infliximab s-a observat îmbunătățirea calității vieții, măsurată cu IBDQ.

#### Tratamentul de inducție în boala Crohn activă fistulizată

Eficacitatea a fost evaluată în cadrul unui studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la un număr de 94 pacienți cu boală Crohn fistulizată care prezentau fistule de cel puțin 3 luni. Treizeci și unu dintre acești pacienți au fost tratați cu infliximab 5 mg/kg. Aproximativ 93% dintre pacienți primiseră anterior antibiotice sau tratament imunosupresor.

A fost permisă utilizarea concomitentă a unor doze stabile de medicamente convenționale și 83% din pacienți au continuat să primească cel puțin unul dintre aceste medicamente. Pacienții au primit trei doze de placebo sau infliximab în săptămânile 0, 2 și 6. Pacienții au fost urmăriți timp de până la 26 săptămâni. Parametrul principal a fost proporția de pacienți care au răspuns clinic, definit ca reducerea cu  $\geq 50\%$  față de valoarea inițială, a numărului de fistule care drenau la o compresiune ușoară, în decursul a cel puțin două vizite consecutive (la distanță de 4 săptămâni), fără creșterea utilizării medicamentelor sau o intervenție chirurgicală pentru boala Crohn.

Șaizeci și opt la sută (21/31) dintre pacienții tratați cu 5 mg/kg infliximab au prezentat răspuns clinic, comparativ cu 26% (8/31) dintre pacienții care au utilizat placebo ( $p = 0,002$ ). În grupul de pacienți tratați cu infliximab, timpul median pentru apariția răspunsului a fost de 2 săptămâni. Durata mediană a răspunsului a fost de 12 săptămâni. În plus, la 55% dintre pacienții tratați cu infliximab s-a produs închiderea tuturor fistulelor, în comparație cu 13% la cei care au utilizat placebo ( $p = 0,001$ ).

#### Tratamentul de întreținere în boala Crohn activă fistulizată

Eficacitatea perfuziilor repetate cu infliximab la pacienții cu boală Crohn fistulizată au fost studiate într-un studiu clinic cu durata de 1 an (Studiul clinic 5). Un total de 306 pacienți au primit 3 doze de infliximab de 5 mg/kg în săptămânile 0, 2 și 6. Inițial, 87% dintre pacienți au prezentat fistule perianale, 14% au prezentat fistule abdominale, iar 9% au prezentat fistule rectovaginale. Scorul CDAI median a fost 180. În săptămâna 14, 282 pacienți au fost evaluați în ceea ce privește răspunsul clinic și au fost randomizați pentru a primi fie placebo, fie 5 mg/kg infliximab la fiecare 8 săptămâni până în săptămâna 46.

Pacienții care au răspuns la tratament până în săptămâna 14 (195/282) au fost analizați în ceea ce privește criteriul principal de evaluare, care a fost reprezentat de durata de timp de la randomizare până la dispariția răspunsului (vezi Tabelul 7). Scăderea treptată a dozelor de corticosteroizi a fost permisă după săptămâna 6.

**Tabelul 7**  
**Efectele asupra ratei de răspuns la pacienții cu boală Crohn fistulizată, datele din studiul 5 (pacienții care au răspuns la tratament până în săptămâna 14)**

	Studiul 5 (pacienții care au răspuns la tratament până în săptămâna 14)		
	Întreținere placebo (nr = 99)	Întreținere infliximab (5 mg/kg) (nr = 96)	Valoarea-p
Durata de timp mediană până la dispariția răspunsului până la finalul săptămânii 54	14 săptămâni	> 40 săptămâni	< 0,001
<b>Săptămâna 54</b>			
Răspunsul privind fistula (%) <sup>a</sup>	23,5	46,2	0,001
Răspuns complet privind fistula (%) <sup>b</sup>	19,4	36,3	0,009

<sup>a</sup> O reducere  $\geq 50\%$  față de momentul inițial în ceea ce privește numărul de fistule care prezintă drenaj într-o perioadă  $\geq 4$  săptămâni.

<sup>b</sup> Absența oricărei fistule care prezintă drenaj.

Începând cu săptămâna 22, pacienții la care inițial s-a înregistrat răspunsul la tratament, iar apoi nu au mai răspuns, au fost eligibili pentru trecerea la readministrarea tratamentului activ, o dată la 8 săptămâni, într-o doză cu 5 mg/kg mai mare decât doza care le-a fost repartizată inițial. Dintre pacienții din grupul cu infliximab 5 mg/kg care au trecut pe noua doză din cauza dispariției răspunsului privind fistula după săptămâna 22, 57% (12/21) au răspuns la readministrarea tratamentului cu infliximab 10 mg/kg la fiecare 8 săptămâni.

Nu s-a observat nicio diferență semnificativă între placebo și infliximab în ceea ce privește procentul pacienților la care s-au închis fistulele până la săptămâna 54 pentru simptome cum sunt proctalgia, abcese și infecții ale tractului urinar sau pentru numărul de fistule noi dezvoltate în timpul tratamentului.

Tratamentul de întreținere cu infliximab la fiecare 8 săptămâni a redus numărul de spitalizări în legătură cu afecțiunea și intervențiile chirurgicale comparativ cu placebo. Mai mult, s-a observat o scădere a utilizării de corticosteroizi și o îmbunătățire a calității vieții.



## Colita ulcerativă la adulți

Siguranța și eficacitatea infliximabului au fost stabilite în două studii randomizate, dublu-orb, placebo controlate (studiile 6 și 7) la pacienții adulți cu colită ulcerativă moderată sau severă (scor Mayo 6 până la 12; subscor Endoscopic  $\geq 2$ ) cu răspuns inadecvat la terapia convențională [corticosteroizi orali, aminosalicilați și/sau imunomodulatoare (6-MP, AZA)]. Au fost permise doze stabile concomitente de aminosalicilați oral, corticosteroizi și/sau imunomodulatoare. Pacienții au fost randomizați în ambele studii pentru a primi fie placebo, fie 5 mg/kg infliximab, fie 10 mg/kg infliximab la săptămâna 0, 2, 6, 14 și 22, și în studiul 6 la săptămâna 30, 38 și 46. Scăderea treptată a dozelor de corticosteroizi a fost permisă după săptămâna 8.

**Tabel 8**  
**Efectul asupra răspunsului clinic la pacienții adulți cu colită ulcerativă activă moderată până la severă, remisie clinice și vindecări ale mucoasei la săptămâna 8 și 30. Date combinate din studiile 6 și 7**

	Placebo	Infliximab		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Combinat
Subiecți randomizați	244	242	242	484
<b>Procentul subiecților în răspunsul clinic și răspunsul clinic susținut</b>				
Răspuns clinic la săptămâna 8 <sup>a</sup>	33,2%	66,9%	65,3%	66,1%
Răspuns clinic la săptămâna 30 <sup>a</sup>	27,9%	49,6%	55,4%	52,5%
Răspuns susținut (răspuns clinic atât la săptămâna 8 cât și la săptămâna 30) <sup>a</sup>	19,3%	45,0%	49,6%	47,3%
<b>Procentul subiecților în remisie clinică și remisie susținută</b>				
Remisie clinică la săptămâna 8 <sup>a</sup>	10,2%	36,4%	29,8%	33,1%
Remisie clinică la săptămâna 30 <sup>a</sup>	13,1%	29,8%	36,4%	33,1%
Remisie susținută (remisie atât la săptămâna 8 cât și la săptămâna 30) <sup>a</sup>	5,3%	19,0%	24,4%	21,7%
<b>Procentul subiecților cu vindecarea mucoasei</b>				
Vindecarea mucoasei la săptămâna 8 <sup>a</sup>	32,4%	61,2%	60,3%	60,7%
Vindecarea mucoasei la săptămâna 30 <sup>a</sup>	27,5%	48,3%	52,9%	50,6%

<sup>a</sup>  $p < 0,001$ , pentru fiecare grup tratat cu infliximab vs. placebo.

Eficacitatea infliximabului până la săptămâna 54 a fost stabilită în studiul 6.

La săptămâna 54, 44,9% dintre pacienții din grupul de tratament asociat cu infliximab au avut răspuns clinic, față de 19,8% în grupul de tratament placebo ( $p < 0,001$ ). Remisia clinică și vindecarea mucoasei au apărut la o proporție mai mare de pacienți în grupul de tratament asociat cu infliximab față de grupul de tratament placebo la săptămâna 54 (34,6% vs. 16,5%,  $p < 0,001$  și, respectiv, 46,1% vs. 18,2%,  $p < 0,001$ ). Proporția de pacienți cu răspuns susținut și remisie susținută la săptămâna 54 a fost mai mare în grupul de tratament asociat cu infliximab față de grupul de tratament placebo (37,9% vs. 14,0%,  $p < 0,001$  și respectiv 20,2% vs. 6,6%,  $p < 0,001$ ).

O proporție mai mare de pacienți din grupul de tratament asociat cu infliximab au putut să întrerupă tratamentul cu corticosteroizi și să rămână în același timp în remisie clinică, față de grupul de tratament cu placebo atât la săptămâna 30 (22,3% vs. 7,2%,  $p < 0,001$ , date comasate din studiul 6 și studiul 7) cât și la săptămâna 54 (21,0% vs. 8,9%,  $p = 0,022$ , date din studiul 6).

Analiza comasată a datelor din studiul 6 și studiul 7 și a extensiilor lor, analizate de la inițierea studiului timp de 54 săptămâni, a demonstrat o reducere a spitalizărilor și a intervențiilor chirurgicale datorate colitei ulcerative, pe perioada tratamentului cu infliximab. Numărul spitalizărilor datorate

colitei ulcerative a fost semnificativ mai scăzut în cadrul grupurilor de tratament cu infliximab în doze de 5 și 10 mg/kg comparativ cu grupul care a primit placebo (numărul mediu de spitalizări per 100 subiecți-ani; 21 și 19 vs 40 în cadrul grupului placebo;  $p = 0,019$  și, respectiv  $p = 0,007$ ). Numărul de intervenții chirurgicale datorate CU a fost, de asemenea, mai scăzut în cadrul grupurilor de tratament cu infliximab în doze de 5 și 10 mg/kg comparativ cu grupul care a primit placebo (numărul mediu de intervenții chirurgicale per 100 subiecți-ani; 22 și 19 vs. 34 în cadrul grupului placebo;  $p = 0,145$  și respectiv  $p = 0,022$ ).

Proporția subiecților care au suferit o colectomie în orice moment în intervalul de 54 săptămâni care au urmat primei perfuzii cu agentul din studiu, a fost colectată și comasată pentru studiul 6 și studiul 7 și pentru extensiile lor. Mai puțini subiecți au suferit o colectomie în cadrul grupurilor cu infliximab în doze de 5 mg/kg (28/242 sau 11,6% [N.S]) și 10 mg/kg (18/242 sau 7,4% [ $p = 0,011$ ]), comparativ cu grupul care a primit placebo (36/244; 14,8%).

Reducerea incidenței colectomiei a fost examinată, de asemenea, și într-un alt studiu randomizat, dublu-orb efectuat la pacienți spitalizați ( $n = 45$ ) cu colită ulcerativă activă moderată până la severă care nu au răspuns la tratamentul intravenos cu corticosteroizi și care aveau, prin urmare, un risc crescut de colectomie. Colectomiile au fost semnificativ mai puține pe perioada celor 3 luni de administrare de perfuzii din studiu, în cazul pacienților care au primit o singură doză de 5 mg/kg infliximab, comparativ cu pacienții care au primit placebo (29,2% vs. 66,7%,  $p = 0,017$ ).

În studiul 6 și studiul 7, infliximab a ameliorat calitatea vieții, confirmată prin ameliorarea semnificativ statistic atât a măsurii specifice a bolii, IBDQ, cât și a ameliorării rezultatelor chestionarului scurt cu 36 puncte, SF-36.

#### Spondilita anchilozantă la adulți

Eficacitatea și siguranța infliximab au fost evaluate în două studii multicentrice, dublu-orb, placebo-controlate, 8 și 9, la pacienți cu spondilită anchilozantă activă (Indexul Bath de Activitate a Spondilitei Anchilozante [BASDAI] scor  $\geq 4$  și durere spinală  $\geq 4$  pe o scală de la 1-10).

În primul studiu (studiul 8), care a avut o fază de 3 luni, dublu-orb, 70 pacienți au primit fiecare 5 mg/kg infliximab sau placebo în săptămânile 0, 2, 6 (35 pacienți în fiecare grup). Din săptămâna 12, pacienții din grupul placebo au fost trecuți pe infliximab 5 mg/kg la intervale de 6 săptămâni până în săptămâna 54. După primul an de studiu, 53 pacienți au continuat într-o extensie deschisă a studiului, până în săptămâna 102.

În al doilea studiu clinic (studiul 9), 279 pacienți care au fost randomizați să primească fie placebo (grupul 1, nr. = 78) sau 5 mg/kg infliximab (grupul 2, nr. = 201) în săptămânile 0, 2 și 6 și la intervale de 6 săptămâni până în săptămâna 24. După aceea, toți subiecții au continuat cu infliximab la intervale de 6 săptămâni până în săptămâna 96. Grupul 1 a primit 5 mg/kg infliximab. În grupul 2, începând cu perfuzia din săptămâna 36, pacienții care au avut BASDAI  $\geq 3$ , la 2 vizite consecutive, au primit 7,5 mg/kg infliximab la intervale de 6 săptămâni până în săptămâna 96.

În al doilea studiu clinic (studiul 9), îmbunătățirea semnelor și simptomelor a fost observată începând cu săptămâna 2. În săptămâna 24, numărul de pacienți care au răspuns ASAS 20 a fost de 15/78 (19%) în grupul placebo și 123/201 (61%) în grupul care a primit 5 mg/kg infliximab ( $p < 0,001$ ). Au existat 95 subiecți din grupul 2 care au continuat cu 5 mg/kg la intervale de 6 săptămâni. În săptămâna 102 au existat 80 subiecți care continuau tratamentul cu infliximab și dintre aceștia, 71 (89%) au avut răspuns ASAS 20.

În primul studiu (studiul 8), îmbunătățirea semnelor și simptomelor a fost observată începând din săptămâna 2. În săptămâna 12, numărul de pacienți care au răspuns BASDAI 50 a fost de 3/35 (9%) în grupul placebo, și de 20/35 (57%) în grupul care a primit 5 mg/kg infliximab ( $p < 0,01$ ). Au existat 53 subiecți care au continuat cu 5 mg/kg la intervale de 6 săptămâni. În săptămâna 102 au existat 49 subiecți care continuau tratamentul cu infliximab și dintre aceștia, 30 (61%) au avut răspuns BASDAI 50.

În ambele studii, funcția fizică și calitatea vieții măsurate prin BASFI și scorul de componentă fizică a SF-36, s-au îmbunătățit semnificativ.

### Artrita psoriazică la adulți

Eficacitatea și siguranța au fost studiate în două studii multicentrice dublu-orb, placebo-controlate, la pacienți cu artrită psoriazică activă (studiile 10 și 11).

În primul studiu clinic (studiul 10), eficacitatea și siguranța infliximab au fost studiate la 104 pacienți cu artrită psoriazică activă poliarticulară. În decursul celor 16 săptămâni ale fazei dublu-orb, pacienții au utilizat fie 5 mg/kg infliximab sau placebo în săptămânile 0, 2, 6 și 14 (52 pacienți în fiecare grup). Începând cu săptămâna 16, pacienții din grupul placebo au fost trecuți pe infliximab și toți pacienții au utilizat deci 5 mg/kg infliximab la fiecare 8 săptămâni până în săptămâna 46. După primul an de studiu, 78 pacienți au prelungit în mod deschis tratamentul până la săptămâna 98.

În al doilea studiu clinic (studiul 11), eficacitatea și siguranța infliximab au fost studiate la 200 pacienți cu artrită psoriazică activă ( $\geq 5$  articulații tumefiate și  $\geq 5$  articulații dureroase). Patruzeci și șase de procente din pacienți au continuat tratamentul cu o doză stabilă de metotrexat ( $\leq 25$  mg/săptămână). Pe durata fazei dublu-orb de 24-săptămâni pacienții au primit fie 5 mg/kg infliximab sau placebo la săptămânile 0, 2, 6, 14, și 22 (100 pacienți în fiecare grup). La săptămâna 16, 47 pacienți la care s-a administrat placebo, cu ameliorare atât a articulațiilor tumefiate cât și a celor dureroase de  $< 10\%$  față de start, au fost trecuți pe inducție cu infliximab (evadare timpurie). La săptămâna 24, toți pacienții tratați cu placebo au fost trecuți pe inducție cu infliximab. Dozarea a continuat pentru toți pacienții până la săptămâna 46.

Rezultatele cheie privind eficacitatea pentru studiul 10 și studiul 11 la pacienții cu artrită psoriazică activă sunt prezentate în tabelul 9 mai jos:

**Tabel 9**  
**Efecte pe ACR și PASI la pacienții cu artrită psoriazică activă, date din studiul 10 și studiul 11**

	Studiul 10			Studiul 11*		
	Placebo (săptămâna 1 6)	Infliximab (săptămâna 1 6)	Infliximab (săptămâna 9 8)	Placebo (săptămâna 2 4)	Infliximab (săptămâna 2 4)	Infliximab (săptămâna 5 4)
Pacienți randomizați	52	52	N/A <sup>a</sup>	100	100	100
Răspuns ACR (% pacienți)						
N	52	52	78	100	100	100
Răspuns*ACR 2 0	5(10%)	34 (65%)	48 (62%)	16 (16%)	54 (54%)	53 (53%)
Răspuns*ACR 5 0	0(0%)	24 (46%)	35 (45%)	4 (4%)	41(41%)	33 (33%)
Răspuns*ACR 7 0	0(0%)	15 (29%)	27 (35%)	2 (2%)	27 (27%)	20 (20%)
Răspuns PASI (% pacienți) <sup>b</sup>						
N				87	83	82
Răspuns** PASI 75				1 (1%)	50 (60%)	40 (48,8%)

- 
- \* analiza ITT unde subiecții cu date incomplete au fost incluși ca non-respondenți.
  - <sup>a</sup> Datele de la săptămâna 98 pentru studiul 10 include încrucișare combinată pentru pacienții cu placebo și infliximab care au avut prelungire a tratamentului în sistem deschis.
  - <sup>b</sup> Bazat pe pacienții cu PASI  $\geq 2,5$  la start pentru studiul 10, și pacienți cu  $\geq 3\%$  BSA implicare a tegumentelor psoriazice la start în studiul 11.
  - \*\* Răspunsul PASI 75 pentru studiul 10 nu a fost inclus datorită N scăzut;  $p < 0,001$  pentru infliximab vs. placebo la săptămâna 24 pentru studiul 11.

În studiul 10 și studiul 11, efectuate la pacienți cu artrită psoriazică activă, răspunsurile clinice au fost observate precoce chiar în săptămâna 2 și s-au menținut până la săptămâna 98 și, respectiv 54. Eficacitatea a fost demonstrată cu sau fără utilizarea concomitentă a metotrexatului. Scăderea parametrilor activității periferice caracteristice artritei psoriazice (cum sunt numărul de articulații tumefiate, numărul de articulații dureroase/sensibile, dactilită și prezența entezopatiei) au fost observate la pacienții tratați cu infliximab.

Modificările radiografice au fost evaluate în studiul 11. Au fost colectate radiografiile ale mâinilor și picioarelor la momentul inițial, la săptămâna 24 și 54. Tratamentul cu infliximab a redus rata de progresie a afectării articulare periferice comparativ cu tratamentul cu placebo, obiectivul final primar la săptămâna 24, măsurat prin modificarea față de momentul inițial a scorului vdH-S modificat total (scorul mediu  $\pm$  DS a fost de  $0,82 \pm 2,62$  în grupul cu placebo comparativ cu  $-0,70 \pm 2,53$  în grupul cu infliximab;  $p < 0,001$ ). În grupul cu infliximab, modificarea medie a scorului vdH-S modificat total a rămas sub 0 la momentul săptămâna 54.

La pacienții tratați cu infliximab s-a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a stării fizice conform evaluării HAQ. În studiul 11 ameliorarea semnificativă a calității vieții legată de sănătate a fost de asemenea demonstrată prin măsurători ale componentelor fizice și mentale ale scorului SF-36.

#### Psoriazis la adulți

Eficacitatea infliximabului a fost evaluată în două studii multicentrice randomizate dublu-orb: 12 și 13. În ambele studii pacienții prezentau plăci psoriazice (Suprafața Corporală [BSA]  $\geq 10\%$  și Arii de Psoriazis și Indexul de Severitate (Scor [PASI]  $\geq 12$ ). Obiectivul final primar în ambele studii l-a reprezentat procentul de pacienți care au obținut o ameliorare a PASI  $\geq 75\%$  în săptămâna 10 față de momentul inițial.

Studiul 12 a evaluat eficacitatea terapiei de inducție cu infliximab la 249 pacienți cu plăci psoriazice care au utilizat anterior PUVA sau tratament sistemic. La pacienți s-au efectuat perfuzii cu 3 sau cu 5 mg infliximab/kg sau cu placebo în săptămânile 0, 2 și 6. Pacienții cu un scor PGA  $\geq 3$  au îndeplinit condițiile pentru a li se administra o perfuzie suplimentară cu același tratament în săptămâna 26.

În studiul 12 efectuat la pacienți cu psoriazis în plăci, proporția de pacienți care au obținut PASI 75 în săptămâna 10 a fost de 71,7% în grupul care a utilizat 3 mg infliximab/kg, 87,9% în grupul care a utilizat 5 mg infliximab/kg și 5,9% în grupul care a utilizat placebo ( $p < 0,001$ ). În săptămâna 26, la 20 săptămâni după ultima doză de inducție, 30% dintre pacienții din grupul tratat cu 5 mg/kg și 13,8% din grupul tratat cu 3 mg/kg au obținut PASI 75. Între săptămânile 6 și 26 simptomele de psoriazis au revenit treptat cu un interval mediu de recădere a bolii  $> 20$  săptămâni. Nu s-au observat fenomene de rebound.

Studiul 13 a evaluat eficacitatea terapiei de inducție și de întreținere cu infliximab la 378 pacienți cu psoriazis în plăci. Pacienților li s-au administrat perfuzii cu 5 mg infliximab/kg sau placebo în săptămânile 0, 2 și 6 urmate de terapie de întreținere la fiecare 8 săptămâni până în săptămâna 22 în grupul tratat cu placebo și până în săptămâna 46 în grupul tratat cu infliximab. În săptămâna 24, grupul tratat cu placebo a fost trecut pe terapie de inducție cu infliximab (5 mg/kg), urmat de terapie de întreținere cu infliximab (5 mg/kg). Leziunile psoriazice la nivelul unghiilor au fost evaluate folosind Scala de Severitate a Psoriazisului Unghiilor (NAPSI – Nail Psoriasis Severity Index). Cu toate că nu au prezentat rezistență, 71,4% dintre pacienți utilizaseră anterior tratament cu PUVA, metotrexat,

ciclosporină sau acitretină. Rezultatele principale sunt prezentate în Tabelul 10. La subiecții tratați cu infliximab răspunsuri semnificative PASI 50 au apărut la prima vizită medicală (săptămâna 2) și răspunsuri PASI 75 la a doua vizită medicală (săptămâna 6). Eficacitatea a fost similară în subgrupul de pacienți care au utilizat anterior terapii sistemice comparativ cu populația de studiu totală.

**Tabel 10**  
**Rezumatul răspunsului PASI, scorului PGA și procentului de pacienți la care au dispărut leziunile unghiilor, la săptămânile 10, 24 și 50. Studiul 13.**

	Placebo → Infliximab 5 mg/kg (la săptămâna 24)	Infliximab 5 mg/kg
<b>Săptămâna 10</b>		
N	77	301
ameliorare ≥ 90%	1 (1,3%)	172 (57,1%) <sup>a</sup>
ameliorare ≥ 75%	2 (2,6%)	242 (80,4%) <sup>a</sup>
ameliorare ≥ 50%	6 (7,8%)	274 (91,0%)
Scor PGA fără leziuni (0) sau cu leziuni minime (1)	3 (3,9%)	242 (82,9%) <sup>ab</sup>
Scor PGA fără leziuni (0) sau cu leziuni minime (1) sau cu leziuni moderate (2)	14 (18,2%)	275 (94,2%) <sup>ab</sup>
<b>Săptămâna 24</b>		
N	77	276
ameliorare ≥ 90%	1 (1,3%)	161 (58,3%) <sup>a</sup>
ameliorare ≥ 75%	3 (3,9%)	227 (82,2%) <sup>a</sup>
ameliorare ≥ 50%	5 (6,5%)	248 (89,9%)
Scor PGA fără leziuni (0) sau cu leziuni minime (1)	2 (2,6%)	203 (73,6%) <sup>a</sup>
Scor PGA fără leziuni (0) sau cu leziuni minime (1) sau cu leziuni moderate (2)	15 (19,5%)	246 (89,1%) <sup>a</sup>
<b>Săptămâna 50</b>		
N	68	281
ameliorare ≥ 90%	34 (50,0%)	127 (45,2%)
ameliorare ≥ 75%	52 (76,5%)	170 (60,5%)
ameliorare ≥ 50%	61 (89,7%)	193 (68,7%)
Scor PGA fără leziuni (0) sau cu leziuni minime (1)	46 (67,6%)	149 (53,0%)
Scor PGA fără leziuni (0), sau cu leziuni minime (1) sau cu leziuni moderate (2)	59 (86,8%)	189 (67,3%)
<b>Toate unghiile curate<sup>c</sup></b>		
Săptămâna 10	1/65 (1,5%)	16/235 (6,8%)
Săptămâna 24	3/65 (4,6%)	58/223 (26,0%)
Săptămâna 50	27/64 (42,2%)	92/226 (40,7%)

<sup>a</sup>  $p < 0,001$ , pentru fiecare grup tratat cu infliximab comparativ cu grupul control.

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

<sup>c</sup> Analiza a avut la bază subiecții cu psoriazis al unghiilor la inițierea studiului (81,8% din subiecți). Scorurile medii NAPSİ la inițierea studiului au fost de 4,6 în cadrul grupului cu infliximab, respectiv 4,3 în cadrul grupului cu placebo.

Au fost demonstrate îmbunătățiri semnificative față de momentul inițierii în ceea ce privește scorurile DLQI ( $p < 0,001$ ) și scorurile componente fizice și mentale ale SF 36 ( $p < 0,001$  pentru fiecare componentă în parte).

### Copii și adolescenți

#### *Boala Crohn la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani)*

În studiul 14 efectuat la copii și adolescenți cu boală Crohn, 112 pacienți (cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani, cu vârsta medie de 13 ani), cu boală Crohn moderată până la severă, activă (PCDAI

mediu 40) și cu răspuns inadecvat la terapia convențională, au fost tratați cu 5 mg/kg infliximab în săptămânile 0, 2 și 6. Toți pacienții trebuiau să primească o doză stabilă de 6-MP, AZA sau MTX (35% dintre ei primeau de asemenea și corticosteroizi la inițierea studiului). Pacienții care au fost evaluați de către investigator ca prezentând un răspuns clinic la tratament în săptămâna 10, au fost împărțiți aleatoriu și au fost tratați cu 5 mg/kg infliximab fie la un interval de 8 săptămâni, fie la 12 săptămâni, ca tratament de întreținere. Dacă răspunsul clinic dispărea pe parcursul tratamentului de întreținere, era permisă trecerea pe o doză mai mare (10 mg/kg) și/sau scurtarea intervalului de administrare (8 săptămâni). Treizeci și doi (32) dintre copii și adolescenți au trecut pe o doză mai mare (9 subiecți din grupul cu tratament de întreținere o dată la 8 săptămâni și 23 subiecți din grupul cu tratament de întreținere o dată la 12 săptămâni). Douăzeci și patru dintre acești pacienți (75%) au recuperat răspunsul clinic după trecerea pe doza mai mare.

Proporția subiecților care prezentau răspuns clinic în săptămâna 10-a fost de 88,4% (99/112). Proporția subiecților care au intrat în remisiune clinică în săptămâna 10 a fost de 58,9% (66/112).

În săptămâna 30, proporția subiecților în remisiune clinică a fost mai mare în grupul cu tratament de întreținere o dată la 8 săptămâni (59,6%, 31/52), decât în cea cu tratament de întreținere o dată la 12 săptămâni (35,3%, 18/51;  $p = 0,013$ ). În săptămâna 54, valorile au fost de 55,8% (29/52) și 23,5% (12/51) pentru grupul cu tratament de întreținere o dată la 8 săptămâni, respectiv pentru cel cu tratament o dată la 12 săptămâni ( $p < 0,001$ ). Datele despre fistule au provenit din scorurile PCDAI. Din 22 subiecți care aveau fistule la începerea studiului, 63,6% (14/22), 59,1% (13/22) și 68,2% (15/22) se aflau în remisiune completă a fistulei în săptămâna 10, 30, și respectiv 54, în cadrul grupurilor cu tratament de întreținere o dată la 8 săptămâni și la 12 săptămâni, combinate.

În plus, s-au observat îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic și clinic în ceea ce privește calitatea vieții și înălțimea, cât și o reducere semnificativă a utilizării corticosteroizilor, față de momentul începerii studiului.

#### Copii și adolescenți cu colită ulcerativă (vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani)

Siguranța și eficacitatea infliximab au fost evaluate într-un studiu clinic 15, multicentric, randomizat, de tip deschis, cu grup paralel de studiu efectuat la 60 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani (vârsta medie 14,5 ani) cu colită ulcerativă activă moderată până la severă (scor Mayo de 6 până la 12; subscore endoscopic  $\geq 2$ ) cu un răspuns inadecvat la tratamentul convențional. Inițial la 53% dintre pacienți s-a administrat tratament imunomodulator (6-MP, AZA și/sau MTX) și la 62% dintre pacienți s-a administrat corticosteroizi. Intreruperea tratamentului cu imunomodulatoare și reducerea treptată a corticosteroizilor au fost permise după săptămâna 0.

Tuturor pacienților li s-a administrat o terapie de inducție de 5 mg/kg în săptămânile 0, 2, și 6. Pacienților care nu au răspuns la infliximab în săptămâna 8 ( $n = 15$ ), nu li s-a mai administrat niciun medicament și au revenit la măsurile de urmărire de siguranță. În săptămâna 8, 45 de pacienți au fost randomizați și li s-a administrat infliximab 5 mg/kg la fiecare 8 săptămâni sau 12 săptămâni ca și schemă de tratament de întreținere.

Procentul pacienților cu răspuns clinic în săptămâna 8 a fost 73,3% (44/60). Răspunsul clinic în săptămâna 8 a fost similar între cei cu sau fără tratament imunomodulator inițial. Remisiunea clinică în săptămâna 8 a fost 33,3% (17/51) măsurată cu scorul indicelui de activitate a colitei ulcerative la copii și adolescenți (PUCAI).

În săptămâna 54, procentul de pacienți în remisiune clinică măsurată cu scorul PUCAI a fost 38% (8/21) în grupul cu tratament de întreținere la fiecare 8 săptămâni și 18% (4/22) în grupul de tratament de întreținere la fiecare 12 săptămâni. Pentru pacienții la care s-a administrat inițial corticosteroizi, procentul pacienților în remisiune și la care nu li se administrează corticosteroizi în săptămâna 54 a fost 38,5% (5/13) pentru grupul de tratament de întreținere la fiecare 8 săptămâni și 0% (0/13) pentru grupul de tratament de întreținere la fiecare 12 săptămâni.

În acest studiu, au fost mai mulți pacienți în grupa de vârstă cuprinsă între 12 și 17 ani față de grupa de vârstă cuprinsă între 6 și 11 ani (45/60 vs 15/60). În timp ce numărul de pacienți în fiecare subgrup este prea mic pentru a trage concluzii definitive privind efectul vârstei, a existat un număr mai mare în grupul de vârstă mai mică, care au crescut doza sau au întrerupt tratamentul datorită eficacității necorespunzătoare.

#### Alte indicații pentru copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor clinice cu medicamentul de referință care conține infliximab efectuate la toate subgrupele de copii și adolescenți, în poliartrită reumatoidă, poliartrită juvenilă idiopatică, artrită psoriazică, spondilită anchilozantă, psoriazis și Boală Crohn (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Administrarea unor perfuzii intravenoase unice de 1, 3, 5, 10 sau 20 mg/kg infliximab a produs creșteri ale concentrației plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) și ale ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) proporționale cu doza. Volumul de distribuție ( $V_d$  median de 3 - 4,1 litri) la starea de echilibru nu a fost dependent de doza administrată și a indicat distribuția infliximab cu preponderență în compartimentul vascular. Nu s-a observat o dependență de timp a farmacocineticii. Căile de eliminare a infliximab nu au fost caracterizate. În urină nu s-a detectat infliximab nemodificat. La pacienții cu poliartrită reumatoidă, nu s-au observat diferențe majore în clearance-ul sau volumul de distribuție dependente de vârstă sau greutate. Nu a fost studiată farmacocinetica infliximabului la pacienții vârstnici. Nu s-au efectuat studii la pacienții cu afecțiuni hepatice sau renale.

La doze unice de 3,5 sau 10 mg/kg, valorile mediane ale  $C_{max}$  au fost de 77, 118 și, respectiv 277 micrograme/ml. Timpii mediani de înjumătățire prin eliminare la aceste doze au variat între 8 și 9,5 zile. La majoritatea pacienților, infliximab a putut fi detectat în ser timp de cel puțin 8 săptămâni după administrarea dozei unice recomandate de 5 mg/kg pentru boala Crohn și doza de întreținere de 3 mg/kg, o dată la 8 săptămâni pentru poliartrita reumatoidă.

Administrarea repetată de infliximab (5 mg/kg în săptămânile 0, 2 și 6, în boala Crohn cu fistule, 3 sau 10 mg/kg, o dată la 4 sau 8 săptămâni, în poliartrita reumatoidă) a avut drept consecință o acumulare slabă a infliximabului în ser, după cea de-a doua doză. Nu s-au observat acumulări relevante din punct de vedere clinic. La majoritatea pacienților care prezentau boala Crohn cu fistule, infliximab a fost detectat în ser timp de 12 săptămâni (între 4 și 28 săptămâni) după administrarea tratamentului.

## **Copii și adolescenți**

Analizele farmacocinetice populaționale bazate pe datele obținute de la pacienți cu colită ulcerativă (N = 60), boală Crohn (N = 112), artrită reumatoidă juvenilă (N = 117) și boală Kawasaki (N = 16) cu un interval de vârstă global cuprins între 2 luni și 17 ani, a indicat că expunerea la infliximab a fost dependentă de greutatea corporală într-un mod nelinear. După administrarea a 5 mg/kg infliximab la fiecare 8 săptămâni expunerea mediană, estimată la starea de echilibru la infliximab, (aria de sub curbă-curba timp la starea de echilibru,  $ASC_{SC}$ ) la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 ani și 17 ani a fost cu aproximativ 20% mai mică decât expunerea mediană, estimată la starea de echilibru la medicament la adulți.  $ASC_{SE}$  mediană la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 ani și sub 6 ani a fost estimată a fi cu aproximativ 40% mai mică decât cea la adulți, cu toate că numărul de pacienți care să susțină această estimare este limitat.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Infliximab nu reacționează încrucișat cu  $TNF_\alpha$  aparținând altor specii decât cea umană și cea a cimpanzeilor. De aceea, datele preclinice de siguranță convenționale privind infliximab sunt limitate. Studiile de toxicitate asupra dezvoltării, efectuate la șoareci, prin utilizarea unui anticorp analog care

inhibă selectiv activitatea funcțională a  $TNF_{\alpha}$  de șoarece, nu au indicat efecte toxice la mamă, embriotoxicitate sau teratogenitate. Într-un studiu privind fertilitatea și funcția generală de reproducere, numărul de femele de șoarece gestante a fost redus după administrarea aceluiași anticorp analog. Nu se cunoaște dacă această constatare s-a datorat efectelor asupra masculilor și/sau femelelor. Într-un studiu de toxicitate după doze repetate la șoarece, cu durată de 6 luni, folosind același anticorp analog împotriva  $TNF_{\alpha}$  de șoarece, s-au observat depuneri pe capsula cristalinului la o parte a populației masculine tratate. Nu s-au efectuat examene oftalmologice specifice pentru a investiga relevanța acestui efect la om.

Nu au fost efectuate studii pe termen lung de evaluare a potențialului carcinogen al infliximabului. Studiile efectuate la șoarece cu deficit de  $TNF_{\alpha}$  nu au demonstrat o creștere a tumorilor la stimularea cu inițiatori și/sau promotori tumorali cunoscuți.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Succinat disodic hexahidrat  
Acid succinic  
Zahăr  
Polisorbat 80

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

#### **Înainte de reconstituire**

4 ani la 2 °C – 8 °C.

Zessly poate fi păstrat la temperaturi de până la maximum 30 °C pentru o singură perioadă de până la 6 luni, dar fără a depăși data de expirare originală. Noua dată de expirare trebuie scrisă pe cutie. După scoaterea din depozitarea frigorifică, Zessly nu trebuie reintrodus în frigider.

#### **După reconstituire**

Stabilitatea fizico-chimică pentru soluția reconstituită în uz, s-a demonstrat pentru 24 ore la 2 °C – 30 °C. Din punct de vedere microbiologic, se recomandă ca administrarea soluției perfuzabile să înceapă cât mai repede posibil, în decurs de 3 ore după reconstituire și diluare. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt în responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 ore la temperaturi cuprinse între 2 °C – 8 °C.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului de până la 30 °C înainte de reconstituire, vezi pct. 6.3.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.



## 6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă tip 1 cu dop din cauciuc și capsă de aluminiu, protejate cu capac din plastic.

Zessly este disponibil în cutii conținând 1, 2, 3, 4 sau 5 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## 6.6 Precauții speciale privind manipularea și eliminarea reziduurilor

1. Se calculează doza și numărul de flacoane de Zessly necesare. Fiecare flacon de Zessly conține 100 mg infliximab. Se calculează volumul total necesar de soluție reconstituită de Zessly.
2. În condiții aseptice, se reconstituie în fiecare flacon de Zessly, 10 ml apă pentru preparate injectabile, utilizând o seringă prevăzută cu un ac de calibrul 21 (0,8 mm) sau mai mic. Se îndepărtează sigiliul flaconului și se șterge suprafața cu un tampon îmbibat cu alcool 70%. Se introduce acul seringii în flacon prin partea centrală a dopului de cauciuc și se îndreaptă jetul de apă pentru preparate injectabile către peretele de sticlă al flaconului. Se agită ușor soluția, cu o mișcare circulară, pentru dizolvarea liofilizatului. Se evită agitarea prelungită sau energică. A NU SE SCUTURA FLACONUL. Spumarea soluției reconstituite nu este neobișnuită. Se lasă soluția reconstituită în repaus timp de 5 minute. Se verifică dacă soluția este incoloră până la maro deschis și opalescentă. În soluție pot apărea câteva particule fine translucide, deoarece infliximab este o proteină. Nu se utilizează soluția dacă prezintă particule opace în suspensie, modificări de culoare sau alte particule străine.
3. Se diluează volumul total al dozei de soluție reconstituită de Zessly până la 250 ml cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Nu se diluează soluția reconstituită de Zessly cu niciun alt solvent. Diluarea se poate realiza prin extragerea unui volum de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) din flaconul sau punga pentru perfuzie de 250 ml egal cu volumul de soluție reconstituită de Zessly. Se adaugă ușor întregul volum de soluție reconstituită de Zessly la cei 250 ml soluție perfuzabilă din flacon sau punga pentru perfuzie. Se agită ușor.
4. Se administrează soluția perfuzabilă într-un interval de timp cel puțin egal cu durata recomandată (vezi pct. 4.2). Se utilizează un set de perfuzie cu filtru steril, apirogen, care leagă puțin proteinele (dimensiunea porilor de 1,2 micrometri sau mai puțin). Întrucât soluția nu conține conservanți, se recomandă ca administrarea perfuziei să fie începută cât mai repede posibil, în decurs de 3 ore de la momentul reconstituirii și al diluării. Când reconstituirea și diluarea au loc în condiții aseptice, soluția perfuzabilă de Zessly poate fi utilizată în interval de 24 ore dacă este păstrată între 2 °C și 8 °C. A nu se păstra niciun rest de soluție perfuzabilă în vederea reutilizării.
5. Nu au fost efectuate studii de compatibilitate fizică și biochimică pentru evaluarea posibilității administrării Zessly în asocieră cu alte substanțe. Nu se administrează Zessly în asocieră cu alte substanțe în aceeași linie intravenoasă.
6. Înaintea administrării, se inspectează vizual Zessly pentru a putea identifica prezența particulelor suspendate sau a modificărilor de culoare. Nu se utilizează soluția dacă se observă particule opace, modificări de culoare sau particule străine.
7. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austria

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 18 mai 2018.  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 28 noiembrie 2022

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR)  
BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL(FABRICANȚII)  
RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI  
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE  
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA  
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței biologice active

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

### Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6336 Langkampfen  
AUSTRIA

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente.

- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Programul educațional constă într-un card de reamintire al pacientului care trebuie să fie păstrat de către pacient. Cardul are atât scopul de a reaminti pacientului să noteze datele și rezultatele testelor specifice, cât și de a facilita schimbul de informații speciale dintre pacient și profesionistul (profesioniștii) din domeniul sănătății (PDS) care tratează pacientul, cu privire la tratamentul în curs cu medicamentul.

**Cardul de reamintire al pacientului** trebuie să conțină următoarele mesaje cheie:

- reamintire adresată pacienților de a arăta cardul de reamintire al pacientului tuturor PDS care îi tratează, inclusiv în situații de urgență, și un mesaj pentru a informa PDS despre faptul că pacientul utilizează Zessly
- mențiune conform căreia denumirea comercială și numărul de serie trebuie înregistrate
- Prevederea de a înregistra tipul, data și rezultatele evaluărilor pentru TBC
- Faptul că tratamentul cu Zessly poate crește riscurile de infecție gravă/septicemie, infecții oportuniste, tuberculoză, reactivarea hepatitei B, și exacerbarea infecției BCG la sugarii expuși *in utero* sau prin alăptare la infliximab și în ce moment trebuie solicitată asistență din partea unui PDS
- Detalii de contact ale medicului prescriptor

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Zessly 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă  
infiximab

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține infiximab 100 mg.  
După reconstituire fiecare ml conține infiximab 10 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Excipienți: succinat disodic hexahidrat, acid succinic, zahăr, polisorbit 80.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

- 1 flacon a 100 mg
- 2 flacoane a 100 mg
- 3 flacoane a 100 mg
- 4 flacoane a 100 mg
- 5 flacoane a 100 mg

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare intravenoasă.  
A se dilua înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP  
EXP, dacă nu este păstrat la frigider \_\_\_\_\_



**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

Poate fi păstrat la temperatura camerei până la 30 °C pentru o singură perioadă de până la 6 luni, dar fără a depăși data de expirare originală.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austria

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETĂ FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Zessly 100 mg pulbere pentru concentrat  
infiximab  
Numai i.v.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

100 mg

**6. ALTE INFORMAȚII**

**Zessly**  
infiximab

**CARD DE REAMINTIREAL  
PACIENTULUI**

Nume pacient:  
Nume medic:  
Numărul de telefon al medicului:

Acest card de reamintire al pacientului conține informații importante legate de siguranța produsului pe care trebuie să le știți înainte și în timpul tratamentului cu Zessly.

Prezentați acest card oricărui medic care vă tratează.

Vă rugăm citiți cu atenție „Prospectul pentru Pacient” pentru Zessly înainte de a începe utilizarea acestui medicament.

Data inițierii tratamentului cu Zessly:

Administrări curente:

Este important ca dumneavoastră și medicul dumneavoastră să notați numele și numărul seriei medicamentului.

Solicitați medicului să înregistreze mai jos tipul și data ultimei evaluări pentru tuberculoză (TBC):

Test	Test
Data	Data
Rezultat:	Rezultat:

Vă rugăm să vă asigurați că aveți la dumneavoastră când vă prezentați la medic o listă completă cu toate medicamentele pe care le utilizați.

Lista alergiilor:

Lista altor medicamente:

**INFECȚII**

**Înainte de a începe tratamentul cu Zessly:**

- Spuneți medicului dacă aveți o infecție, chiar dacă este minoră.
- Este foarte important să spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată TBC sau dacă ați fost în contact cu o persoană care a avut TBC. Medicul vă va testa pentru a vedea dacă aveți TBC. Solicitați medicului să consemneze mai jos pe card tipul și datele ultimelor investigații pentru TBC
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți hepatită B sau dacă știți sau suspectați că sunteți purtător al virusului hepatitei B

**În timpul tratamentului cu Zessly:**

- Informați imediat medicul dacă aveți simptome de infecție. Aceste simptome includ febră, senzație de oboseală, tuse (persistentă), respirație dificilă, scădere în greutate, transpirații nocturne, diaree, răni, probleme dentare, arsuri când urinați sau simptome asemănătoare gripei.

**SARCINĂ, ALĂPTARE ȘI VACCINĂRI**

- În cazul în care vi s-a administrat Zessly în timpul sarcinii sau dacă alăptați, este important să îl informați pe medicul copilului dumneavoastră despre aceasta, înainte ca acestuia să îi fie administrat orice vaccin. Copilului dumneavoastră nu trebuie să îi fie administrat un „vaccin cu germeni vii”, cum ar fi BCG (folosit pentru a preveni tuberculoza) timp de 12 luni de la naștere sau în timp de alăptați, cu excepția cazului în care medicul copilului dumneavoastră recomandă altfel.

Păstrați cu dumneavoastră acest card timp de 4 luni de la administrarea ultimei doze de Zessly, sau în cazul sarcinii, timp de 12 luni de la nașterea copilului. Reacțiile adverse pot apărea mult timp după ultima dumneavoastră doză.

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Zessly 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă infiximab (infiximabum)

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul vă va înmâna un card de reamintire al pacientului, care conține informații importante de siguranță pe care trebuie să le știți înainte și în timpul tratamentului cu Zessly.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este Zessly și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Zessly
3. Cum se administrează Zessly
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Zessly
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Zessly și pentru ce se utilizează**

Zessly conține substanța activă infiximab. Infiximab este un anticorp monoclonal – un tip de proteină care se leagă de o anumită structură din organism numită TNF (factor de necroză tumorală) alfa.

Zessly aparține unui grup de medicamente numite „blocante ale TNF”. Este utilizat la adulți pentru următoarele afecțiuni inflamatorii:

- Poliartrita reumatoidă
- Artrita psoriazică
- Spondilita anchilozantă (boala Bechterew)
- Psoriazis

Zessly este de asemenea utilizat la pacienți adulți și copii cu vârsta mai mare de 6 ani pentru:

- Boala Crohn
- Colita ulcerativă

Zessly funcționează prin legarea selectivă de TNF alfa și blocarea acțiunii acesteia. TNF alfa este implicată în procesele inflamatorii din corp, deci blocarea acesteia poate reduce inflamația din organism.

#### **Poliartrita reumatoidă**

Poliartrita reumatoidă este o boală inflamatorie a articulațiilor. Dacă aveți poliartrită reumatoidă activă, vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Zessly pe care îl veți lua în asociere cu alt medicament numit metotrexat pentru:

- Diminuarea semnelor și a simptomelor bolii dumneavoastră
- Încetinirea deteriorării articulațiilor dumneavoastră
- Îmbunătățirea stării dumneavoastră fizice.

### **Artrita psoriazică**

Artrita psoriazică este o boală inflamatorie a articulațiilor, de obicei asociată psoriazisului. Dacă aveți artrită psoriazică activă, vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Zessly pentru:

- Diminuarea semnelor și a simptomelor bolii dumneavoastră
- Încetinirea deteriorării articulațiilor dumneavoastră
- Îmbunătățirea stării dumneavoastră fizice.

### **Spondilita anchilozantă (Boala Bechterew)**

Spondilita anchilozantă este o boală inflamatorie a coloanei vertebrale. Dacă aveți spondilită anchilozantă, vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Zessly pentru:

- Diminuarea semnelor și simptomelor bolii dumneavoastră
- Îmbunătățirea stării dumneavoastră fizice.

### **Psoriazis**

Psoriazisul este o boală inflamatorie a pielii. Dacă aveți psoriazis în plăci, moderat până la sever, vi se vor administra mai întâi alte medicamente sau tratamente cum ar fi fototerapie. Dacă aceste medicamente sau tratamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Zessly pentru diminuarea semnelor și simptomelor bolii dumneavoastră.

### **Colită ulcerativă**

Colita ulcerativă este o boală inflamatorie a intestinului. Dacă aveți colită ulcerativă, vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Zessly pentru tratamentul bolii dumneavoastră.

### **Boala Crohn**

Boala Crohn este o boală inflamatorie a intestinului. Dacă aveți boală Crohn vi se vor administra mai întâi alte medicamente. Dacă aceste medicamente nu funcționează suficient de bine, vi se va administra Zessly pentru:

- a trata boala Chron activă
- a diminua numărul de orificii anormale (fistule) dintre intestin și tegument care nu au fost controlate prin administrarea altor medicamente sau prin intervenție chirurgicală.

## **2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Zessly**

### **Nu trebuie să vi se administreze Zessly dacă:**

- Sunteți alergic la infliximab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- Sunteți alergic (hipersensibil) la proteinele obținute de la șoarece.
- Aveți tuberculoză (TBC) sau altă infecție severă cum sunt pneumonia sau sepsisul.
- Aveți insuficiență cardiacă care este moderată sau severă.

Nu utilizați Zessly dacă aveți oricare dintre cele de mai sus. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră înainte să vi se administreze Zessly.

### **Atenționări și precauții**

Înainte sau în timpul tratamentului cu Zessly, adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți:

#### Tratament anterior cu orice medicament care conține infliximab

- Spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut tratament anterior cu medicamente care conțin infliximab și acum reîncepeți tratamentul cu Zessly.
- Dacă ați avut o pauză în administrarea tratamentului cu infliximab mai mare de 16 săptămâni, există un risc mai mare de reacții alergice la reluarea tratamentului.

## Infecții

- Spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra Zessly dacă aveți o infecție, chiar dacă este minoră.
- Spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra Zessly dacă ați locuit sau călătorit vreodată într-o zonă unde sunt întâlnite frecvent boli numite histoplasmoză, coccidioidomicoză sau blastomicoză. Aceste infecții sunt cauzate de tipuri specifice de ciuperci care pot afecta plămânii sau alte părți ale corpului.
- Este posibil să faceți mai ușor infecții atunci când urmați tratament cu Zessly. Dacă sunteți în vârstă de 65 de ani sau mai mult, aveți un risc mai mare.
- Aceste infecții pot fi grave și includ tuberculoza, infecțiile cauzate de viruși, fungi, bacterii sau alte organisme din mediu și sepsis care pot pune viața în pericol.

Informați medicul dumneavoastră imediat dacă aveți orice simptome de infecție în timpul tratamentului cu Zessly. Aceste simptome includ febră, tuse, simptome asemănătoare gripei, stare de rău, piele roșie sau fierbinte, răni sau probleme dentare. Medicul dumneavoastră ar putea decide oprirea temporară a tratamentului cu Zessly.

## Tuberculoză (TBC)

- Este foarte important să spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut vreodată TBC sau dacă ați venit în contact apropiat cu cineva care a avut sau are TBC.
- Medicul dumneavoastră vă va face teste pentru a vedea dacă aveți TBC. La pacienții tratați cu infliximab au fost raportate cazuri de TBC, chiar și la pacienții care au fost deja tratați cu medicamente pentru TBC. Medicul dumneavoastră va consemna aceste teste pe cardul de reamintire al pacientului.
- Dacă medicul dumneavoastră crede că aveți un risc de a avea TBC, este posibil să primiți medicamente pentru tratamentul TBC înainte de a vi se administra Zessly.

Informați imediat medicul dumneavoastră dacă aveți simptome de TBC în timpul tratamentului cu Zessly. Aceste simptome includ tuse persistentă, scădere în greutate, senzație de oboseală, febră, transpirații nocturne.

## Virusul hepatitei B

- Spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra Zessly dacă sunteți purtător al hepatitei B sau dacă ați avut vreodată hepatită B.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă bănuieți că aveți un risc de a contacta hepatita B.
- Medicul dumneavoastră trebuie să vă testeze pentru prezența hepatita B.
- Tratamentul cu medicamente blocante ale TNF cum ar fi Zessly pot determina reactivarea virusului hepatitei B la pacienții purtători ai acestui virus, ceea ce în unele cazuri poate pune în pericol viața.

## Probleme cardiace

- Informați medicul dumneavoastră dacă aveți orice probleme cardiace, cum ar fi insuficiența cardiacă ușoară.
- Medicul dumneavoastră va dori să vă supravegheze îndeaproape inima.

Informați imediat medicul dumneavoastră dacă aveți simptome noi sau simptomele existente de insuficiență cardiacă se înrăutățesc în timpul tratamentului cu Zessly. Simptomele includ respirație dificilă sau umflarea picioarelor.

## Cancere și limfoame

- Spuneți medicului dumneavoastră înainte de a vi se administra Zessly dacă aveți sau ați avut limfom (un tip de cancer al sângelui) sau orice alt tip de cancer.
- Pacienții cu poliartrită reumatoidă severă care au afecțiunea de mult timp, pot avea un risc mai mare de a dezvolta limfoame.
- Copiii și adulții cărora li se administrează Zessly pot avea un risc crescut de apariție a limfomului sau a unui alt tip de cancer.
- Unii pacienți cărora li s-au administrat blocanți-TNF, inclusiv infliximab, au dezvoltat un tip rar de cancer denumit limfom hepatosplenic cu celule T. Din acești pacienți, cei mai mulți erau adolescenți băieți sau bărbați tineri și cei mai mulți aveau fie boală Crohn sau colită ulcerativă.

Acest tip de cancer a dus de obicei la deces. Aproape toți pacienții au primit medicamente conținând azatioprină sau 6-mercaptopurină în asociere cu blocați-TNF.

- Unii pacienți tratați cu infliximab au dezvoltat anumite tipuri de cancer de piele. În cazul în care apar orice modificări la nivelul pielii sau excrescențe pe piele în timpul tratamentului sau după acesta, spuneți medicului dumneavoastră.
- Unele femei tratate cu infliximab pentru poliartrită reumatoidă au dezvoltat cancer cervical. Pentru femeile care utilizează Zessly, inclusiv cele cu vârsta peste 60 ani, medicul dumneavoastră vă poate recomanda examinarea periodică pentru cancer cervical.

#### Afecțiuni pulmonare sau fumatul intensiv

- Informați medicul dumneavoastră înainte de a vi se administra Zessly dacă aveți o boală a plămânilor numită boală pulmonară obstructivă cronică (BPOC) sau dacă fumați mult.
- Pacienții cu BPOC și pacienții care fumează mult pot avea un risc crescut de a avea cancer în timpul tratamentului cu Zessly.

#### Afecțiuni ale sistemului nervos

- Înainte de a vi se administra Zessly informați medicul dumneavoastră dacă aveți sau ați avut vreodată o afecțiune a sistemului nervos. Acestea includ scleroza multiplă, sindromul Guillain-Barré, convulsiile sau dacă ați fost diagnosticat cu „nevrită optică”.

Informați imediat medicul dumneavoastră dacă în timpul tratamentului cu Zessly aveți simptome de afectare a nervilor. Aceste simptome includ modificări ale vederii, slăbiciune în brațe sau picioare, amorțeli sau înțepături în orice parte a corpului.

#### Orificii anormale la nivelul pielii

- Înainte de a vi se administra Zessly informați medicul dumneavoastră dacă aveți orice fel de deschidere anormală la nivelul pielii (fistulă).

#### Vaccinări

- Informați medicul dumneavoastră dacă ați avut recent sau sunteți programat pentru un vaccin.
- Trebuie să vi se administreze vaccinurile recomandate înainte de a începe tratamentul cu Zessly. Vi se pot administra unele vaccinuri în timpul tratamentului cu Zessly, dar nu trebuie să vi se administreze vaccinuri cu virus viu (vaccinuri care conțin un agent infecțios viu, dar slăbit) în timp ce utilizați Zessly deoarece acestea pot determina infecții.
- Dacă vi s-a administrat Zessly în timpul sarcinii, și copilul dumneavoastră ar putea avea un risc mai mare de a face infecții, ca urmare a administrării unui vaccin cu virus viu, pe parcursul primului an de viață. Este important să spuneți medicilor copilului dumneavoastră și altor profesioniști din domeniul sănătății despre utilizarea Zessly, astfel încât ei să poată decide asupra momentelor când anumite vaccinuri i se pot administra copilului dumneavoastră, inclusiv vaccinuri cu germeni vii, cum este vaccinul BCG (folosit pentru a preveni tuberculoza).
- Dacă alăptați, este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră și altor profesioniști din domeniul sănătății despre utilizarea Zessly, înainte să îi fie administrat orice vaccin copilului dumneavoastră. Pentru mai multe informații, vezi pct. „Sarcina și alăptarea”.

#### Agenti infecțioși terapeutici

- Discutați cu medicul dumneavoastră dacă vi s-a administrat recent sau sunteți programat pentru administrarea tratamentului cu un agent infecțios terapeutic (cum ar fi instilații BCG pentru tratamentul cancerului).

#### Operații sau proceduri dentare

- Informați medicul dumneavoastră dacă trebuie să urmați anumite operații sau proceduri dentare.
- Spuneți chirurgului sau medicului stomatolog că urmați tratament cu Zessly arătându-le cardul de reamintire al pacientului.

#### Afecțiuni ale ficatului

- Unii pacienți cărora li s-a administrat tratament cu medicamente care conțin infliximab au dezvoltat probleme grave ale ficatului.



Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați simptome de probleme ale ficatului în timpul tratamentului cu Zessly. Semnele includ colorarea în galben a pielii sau a ochilor, urină de culoare maro închis, durere sau umflare în partea dreaptă superioară a zonei stomacului, dureri articulare, erupții trecătoare pe piele, sau febră.

#### Număr redus de celule sanguine

- La unii pacienți cărora li se administrează tratament cu medicamente care conțin infliximab, este posibil ca organismul să nu producă suficiente celulele sanguine care ajută la combaterea infecțiilor sau la oprirea sângerării.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți simptome asociate scăderii numărului de celule sanguine în timpul tratamentului cu Zessly. Semnele includ febră persistentă, sângerări sau vânătăi care apar mai ușor decât în mod normal, pete roșii sau violet cauzate de sângerări sub piele, sau aveți aspect palid.

#### Tulburări ale sistemului imunitar

- Unii pacienți cărora li s-a administrat tratament cu medicamente care conțin infliximab au dezvoltat simptome ale unei afecțiuni a sistemului imunitar denumită lupus.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă dezvoltați semne de lupus în timpul tratamentului cu Zessly. Semnele includ durere articulară sau erupție pe obraji sau pe brațe, care este sensibilă la expunerea la soare.

#### **Copii și adolescenți**

##### Informația de mai sus se aplică de asemenea, la copii și adolescenți. În plus:

- Unii pacienți copii sau adolescenți care au primit agenți blocanți ai TNF cum este infliximabul au prezentat ulterior cancere, incluzând unele forme neobișnuite, care uneori au condus la deces.
- Mai mulți copii la care s-a administrat infliximab au prezentat infecții prin comparație cu adulții.
- Copiilor trebuie să li se administreze vaccinurile recomandate înainte de începerea tratamentului cu Zessly. Copiilor li se pot administra unele vaccinuri în timpul tratamentului cu Zessly, dar nu trebuie să li se administreze vaccinuri cu virus viu în timpul utilizării Zessly.

Dacă nu sunteți sigur că oricare dintre cele prezentate mai sus vi se aplică, informați medicul dumneavoastră înainte să vi se administreze Zessly.

#### **Zessly împreună cu alte medicamente**

Pacienții care au boli inflamatorii iau deja mai multe medicamente pentru tratarea problemei lor. Aceste medicamente pot determina reacții adverse. Medicul vă va informa pe care dintre celelalte medicamente trebuie să le luați în continuare în timp ce luați Zessly.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați sau ați utilizat recent orice alte medicamente, inclusiv medicamente folosite pentru tratamentul bolii Crohn, poliartritei reumatoide, colitei ulcerative, spondilitei anchilozante, artritei psoriazice, psoriazisului sau medicamente eliberate fără prescripție medicală, cum sunt vitaminele și medicamentele naturiste.

În special, informați medicul dacă utilizați oricare dintre următoarele medicamente:

- Medicamente care afectează sistemul imunitar.
- Kineret (anakinra). Zessly și Kineret nu trebuie utilizate împreună.
- Orencia (abatacept). Zessly și Orencia nu trebuie utilizate împreună.

În timpul utilizării Zessly nu trebuie să vi se administreze vaccinuri cu germeni vii. Dacă ați utilizat Zessly în timpul sarcinii sau dacă vi se administrează Zessly în timp ce alăptați, informați medicul copilului dumneavoastră și alți profesioniști din domeniul sănătății care au grijă de copilul dumneavoastră despre utilizarea Zessly, înainte ca acestuia să îi fie administrat orice vaccin.

Dacă nu sunteți sigur că oricare dintre cele prezentate mai sus vi se aplică, informați medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte să vi se administreze Zessly.

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

- Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Zessly trebuie utilizat în timpul sarcinii sau alăptării doar dacă medicul dumneavoastră consideră că este necesar pentru dumneavoastră.
- Trebuie să evitați să rămâneți însărcinată când sunteți tratată cu Zessly și timp de 6 luni de la oprirea tratamentului. Discutați utilizarea metodelor contraceptive în tot acest timp cu medicul dumneavoastră.
- Dacă vi s-a administrat Zessly în timpul sarcinii, copilul dumneavoastră poate avea un risc mai mare pentru a face infecții.
- Înainte de administrarea oricărui vaccin copilului dumneavoastră, este important să spuneți medicilor copilului dumneavoastră și altor profesioniști din domeniul sănătății despre utilizarea Zessly. Dacă vi s-a administrat Zessly în timpul sarcinii, administrarea vaccinului BCG (utilizat pentru a preveni tuberculoza) la copilul dumneavoastră într-un interval de 12 luni de la naștere poate duce la infecții cu complicații grave, inclusiv deces. Vaccinurile cu germeni vii cum este vaccinul BCG, nu trebuie administrate copilului dumneavoastră timp de 12 luni de la naștere, cu excepția cazului în care medicul copilului dumneavoastră recomandă altfel. Pentru mai multe informații, vezi pct. „Vaccinări”.
- Dacă alăptați, este important să spuneți medicului copilului dumneavoastră și altor profesioniști din domeniul sănătății despre utilizarea Zessly, înainte să îi fie administrat orice vaccin copilului dumneavoastră. Vaccinurile cu germeni vii nu trebuie administrate copilului dumneavoastră în timp ce alăptați, cu excepția cazului în care medicul copilului dumneavoastră recomandă altfel.
- La copiii născuți de femei care au fost tratate cu infliximab în timpul sarcinii a fost raportată scăderea severă a numărului de celule albe din sânge. În cazul în care copilul dumneavoastră prezintă febră sau infecții continue, adresați-vă imediat medicului copilului dumneavoastră.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Este improbabil ca Zessly să afecteze capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă vă simțiți obosit, amețit sau dacă nu vă simțiți bine după ce vi s-a administrat Zessly, nu conduceți vehicule sau nu folosiți instrumente sau utilaje.

### **Zessly conține sodiu**

Zessly conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”. Cu toate acestea, înainte de a vi se administra Zessly, acesta este amestecat cu o soluție care conține sodiu. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă utilizați o dietă cu conținut scăzut de sare.

## **3. Cum se administrează Zessly**

### **Poliartrită reumatoidă**

Doza obișnuită este de 3 mg/kg.

### **Artrită psoriazică, spondilită anchilozantă (boala Bechterew), psoriazis, colită ulcerativă și boala Crohn**

Doza obișnuită este de 5 mg/kg.

### **Cum se administrează Zessly**

- Zessly vi se va administra de către un medic sau o asistentă medicală.
- Medicul sau asistenta medicală vor pregăti medicamentul pentru perfuzie.
- Medicamentul va fi administrat prin perfuzare (într-o perioadă de 2 ore) în una dintre vene, de obicei la nivelul brațului. După al treilea tratament, medicul dumneavoastră poate decide să vă administreze doza de Zessly într-o perioadă de 1 oră.
- Veți fi supravegheat în timp ce vi se administrează Zessly și timp de 1 până la 2 ore după aceea.

### Cât de mult Zessly se administrează

Medicul va decide doza și cât de des vi se va administra Zessly. Aceasta depinde de afecțiunea de care suferiți, greutate și cât de bine răspundeți la Zessly.

- Tabelul de mai jos vă prezintă cât de des se administrează de obicei acest medicament după prima doză.

A doua doză	La 2 săptămâni după prima doză
A treia doză	La 6 săptămâni după prima doză
Doze ulterioare	La fiecare 6 sau 8 săptămâni în funcție de afecțiune

### Utilizarea la copii și adolescenți

Zessly trebuie administrat la copii doar dacă sunt tratați pentru boala Crohn sau colita ulcerativă. Acești copii trebuie să aibă vârsta de 6 ani sau peste.

### Dacă vi se administrează prea mult Zessly

Deoarece acest medicament vă este administrat de către un medic sau o asistentă medicală este improbabil să vi se administreze prea mult. Nu se cunosc reacții adverse ca urmare a administrării unei cantități prea mari de Zessly.

### Dacă uitați sau ratați o perfuzie cu Zessly

Dacă uitați sau ratați o programare pentru administrarea Zessly, faceți altă programare cât mai repede posibil.

Dacă aveți orice întrebări cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

## 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Majoritatea acestora sunt de intensitate ușoară până la moderată. Totuși, unii pacienți pot avea reacții severe și pot necesita tratament. Reacțiile adverse pot să apară și după ce tratamentul cu Zessly a fost oprit.

### Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele:

- **Simptome de reacție alergică** cum ar fi umflarea feței, buzelor, gurii sau gâtului, care pot determina dificultăți la înghițire sau respirație dificilă, erupție trecătoare pe piele, urticarie, umflarea mâinilor, picioarelor sau încheieturilor. Unele dintre aceste reacții pot fi grave sau pot pune viața în pericol. O reacție alergică poate să apară într-un interval de 2 ore de la injecție sau mai târziu. Semne suplimentare de reacții adverse alergice care pot să apară până la 12 zile de la administrare includ dureri musculare, febră, dureri ale încheieturilor sau maxilarului, dureri de gât sau dureri de cap.
- **Semne de afectare a inimii** cum ar fi disconfort sau durere la nivelul pieptului, dureri la nivelul brațului, dureri la nivelul stomacului, respirație dificilă, anxietate, senzație de leșin, amețeli, leșin, transpirație, greață, vărsături, vibrații sau bătaii puternice în piept, bătaii rapide sau încetinite ale inimii, și umflarea picioarelor.
- **Simptome de infecție (inclusiv TBC)** cum ar fi febra, senzația de oboseală, tusea care poate fi persistentă, dificultăți de respirație, simptome asemănătoare gripei, scăderea în greutate, transpirații nocturne, diaree, răni, acumulare de puroi în intestin sau în jurul anusului (abces), probleme dentare sau senzație de arsură la urinare.
- **Semnele posibile de cancer** care includ, dar nu se limitează la, umflarea ganglionilor limfatici, scăderea în greutate, febră, noduli neobișnuiți la nivelul pielii, modificări ale alunițelor sau culorii pielii, sau sângerări vaginale neobișnuite.
- **Semne de afectare a plămânilor** cum ar fi tusea, dificultăți de respirație sau senzație de constricție toracică.
- **Semne de afectare a sistemului nervos (inclusiv probleme oculare)** cum sunt semnele unui accident vascular cerebral (amorțelă sau slăbiciune apărute brusc la nivelul feței, brațului sau

picioarelor, în special pe o parte a corpului; confuzie, dificultăți de vorbire sau de înțelegere apărute brusc; dificultăți de vedere la unul sau la ambii ochi, dificultăți de mers, amețeli, pierderea echilibrului sau a coordonării, sau o durere de cap severă), convulsiile, furnicături/amoțeli în oricare parte a corpului, sau slăbiciune a brațelor sau a picioarelor, modificări ale vederii cum ar fi vederea dublă sau alte probleme ale ochilor.

- **Semne de afectare a ficatului** (inclusiv infecție cu virusul hepatitic B atunci când ați avut în trecut hepatită virală B) cum ar fi colorarea în galben a pielii sau a ochilor, urină de culoare maro închis, durere sau umflare în partea dreaptă și superioară a zonei stomacului, dureri articulare, erupții trecătoare pe piele, sau febră.
- **Semne ale unei afecțiuni a sistemului imunitar** cum sunt durere articulară sau erupție pe obraji sau pe brațe care este sensibilă la expunerea la soare (lupus) sau tuse, dificultăți de respirație, febră sau erupție pe piele (sarcoidoză).
- **Semne de scădere a numărului celulelor din sânge** cum ar fi febra persistentă, sângerări sau vânătăi care apar mai ușor, pete roșii sau violet cauzate de sângerări sub piele sau paloare.
- **Semne ale unor probleme grave la nivelul pielii** cum sunt puncte roșii cu formă de țintă sau pete circulare, adesea cu vezicule centrale la nivelul trunchiului, zone mari de piele cu scuame și descuamare (exfoliere), ulcerații ale gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și ochilor sau umflături mici care conțin puroi, care se pot răspândi pe corp. Aceste reacții pe piele pot fi însoțite de febră.

Informați imediat medicul dumneavoastră dacă observați oricare dintre cele de mai sus.

Următoarele reacții adverse au fost observate în timpul tratamentului cu medicamente care conțin infliximab:

#### **Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)**

- Durere de stomac, greață
- Infecții virale cum sunt herpesul sau gripa
- Infecții ale căilor respiratorii superioare cum este sinuzita
- Durere de cap
- Reacții adverse legate de perfuzie
- Durere

#### **Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)**

- Modificări în modul de funcționare a ficatului, creșterea nivelului enzimelor hepatice (demonstrată în testele de sânge)
- Infecții ale plămânilor sau pieptului cum ar fi bronșita sau pneumonia
- Respirație dificilă sau dureroasă, durere de piept
- Sângerări la nivelul stomacului sau a intestinelor, diaree, indigestie, arsuri în capul pieptului, constipație
- Erupție pe piele asemănătoare urzicării (urticarie), erupție trecătoare pe piele cu mâncărime sau piele uscată
- Probleme de menținere a echilibrului sau senzație de amețeală
- Febră, transpirații amplificate
- Probleme circulatorii cum sunt tensiune arterială mare sau mică
- Vânătăi, bufeuri sau sângerare la nivelul nasului, senzație de căldură, piele roșie, (înroșire la nivelul feței)
- Senzație de oboseală sau slăbiciune
- Infecții bacteriene cum sunt infectarea sângelui, abcese sau infecții ale pielii (celulită)
- Infecție a pielii cauzată de o ciupercă
- Probleme ale sângelui cum sunt anemia sau numărul scăzut de celule albe din sânge
- Umflarea ganglionilor limfatici
- Depresie, tulburări de somn
- Probleme oculare, incluzând înroșirea ochilor și infecții
- Bătăi rapide ale inimii (tahicardie) sau palpitații

- Durere la nivelul articulațiilor, mușchilor sau spatelui
- Infecții ale tractului urinar
- Psoriazis, probleme la nivelul pielii cum sunt eczeme și căderea părului
- Reacții la nivelul locului de injectare cum sunt durere, umflare, înroșire sau mâncărime
- Frisoane, o acumulare de lichid sub piele care determină umflarea acesteia
- Senzație de amorțeală sau senzație de furnicături.

### **Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)**

- Reducerea fluxului de sânge, umflarea unei vene
- Acumulare de sânge în afara vaselor de sânge (hematom) sau vânătăi
- Probleme ale pielii cum ar fi apariția veziculelor, negi, colorare sau pigmentare anormală a pielii sau umflarea buzelor, sau îngroșarea pielii, sau piele înroșită și descuamată
- Reacții alergice severe (de exemplu anafilaxie), o tulburare a sistemului imunitar numită lupus, reacții alergice la proteine străine
- Creșterea duratei de vindecare a rănilor
- Inflamația ficatului (hepatită) sau a vezicii biliare, lezare a ficatului
- Senzație de uitare, iritabilitate, confuzie, nervozitate
- Probleme oculare inclusiv vedere redusă sau încețoșată, ochi umflați sau urcioare la nivelul ochilor
- Apariția sau înrăutățirea insuficienței cardiace, bătăi lente ale inimii
- Leșin
- Convulsii, probleme la nivelul nervilor
- O gaură la nivelul intestinului sau blocaj al intestinului, dureri sau crampe ale stomacului
- Inflamația pancreasului (pancreatită)
- Infecții fungice cum ar fi infecțiile cu ciuperci sau infecții fungice ale unghiilor
- Probleme ale plămânilor (cum ar fi edemul)
- Lichid în jurul plămânilor (revărsat pleural)
- Îngustarea căilor respiratorii din plămâni, determinând dificultăți de respirație
- Inflamarea stratului care învelește plămânii, determinând dureri puternice la nivelul toracelui care se înrăutățesc atunci când respirați (pleurezie)
- Tuberculoză
- Infecții la nivelul rinichiului
- Număr mic de plachete în sânge, prea multe globule albe sanguine
- Infecții ale vaginului
- Rezultate ale testelor de sânge care arată existența „anticorpilor” împotriva propriului corp
- Schimbări ale nivelurilor de colesterol și de grăsime din sânge
- Creștere în greutate (pentru majoritatea pacienților, creșterea în greutate a fost mică).

### **Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 persoane)**

- Un tip de cancer al sângelui (limfom)
- Sângele nu asigură corpului suficient oxigen, probleme circulatorii cum sunt îngustarea unui vas de sânge
- Inflamație a membranei care acoperă creierul (meningită)
- Infecții datorate slăbirii sistemului imunitar
- Infecție cu virusul hepatitic B atunci când ați avut în trecut hepatită virală B
- Inflamație a ficatului determinată de o problemă a sistemului imunitar (hepatită autoimună)
- Problemă a ficatului care determină îngălbenirea pielii sau ochilor (icter)
- Umflare sau creștere anormală a țesuturilor
- Reacție alergică severă care poate duce la pierderea conștienței și care poate pune viața în pericol (șoc anafilactic)
- Inflamația vaselor mici de sânge (vasculită)
- Tulburări ale sistemului imunitar care pot afecta plămânii, pielea și nodulii limfatici (cum este sarcoidoza)
- Acumulări de celule imunitare rezultate dintr-un răspuns inflamator (leziuni granulomatoase)

- Lipsa interesului sau a emoțiilor
- Probleme grave la nivelul pielii cum sunt necroliză epidermică toxică, sindromul Stevens-Johnson și pustuloza exantematoasă generalizată acută
- Alte probleme la nivelul pielii, cum sunt eritem polimorf, reacții lichenoide (erupție pe piele de culoare roșie-purpurie, însoțită de mâncărimi și/sau linii întretăiate de culoare albă-gri pe mucoase), vezicule sau descuamare a pielii, sau furuncule (furunculoză)
- Tulburări grave ale sistemului nervos cum sunt mielita transversă, afecțiuni asemănătoare sclerozei multiple, nevrită optică și sindromul Gullain-Barré
- Inflamație la nivelul ochiului care poate determina modificări ale vederii, inclusiv orbire
- Lichid la nivelul membranei inimii (revărsat pericardic)
- Probleme grave la nivelul plămânului (cum este boală pulmonară interstițială)
- Melanom (un tip de cancer de piele)
- Cancer cervical
- Număr scăzut de celule sanguine, inclusiv scădere severă a numărului de celule albe din sânge
- Pete mici, roșii sau violet cauzate de sângerări sub piele
- Valori anormale ale unei proteine din sânge numită „factor de complement” care face parte din sistemul imunitar.

#### **Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)**

- Cancer la copii și adulți
- Un tip rar de cancer care afectează în principal băieți adolescenți și bărbați tineri (limfomul hepatosplenic cu celule T)
- Insuficiență hepatică
- Carcinom cu celule Merkel (un tip de cancer de piele)
- Sarcom Kaposi, un cancer rar asociat infecției cu virusul herpetic uman 8. Sarcomul Kaposi se manifestă cel mai frecvent sub formă de leziuni vineții pe piele
- Agravarea unei afecțiuni numită dermatomiozită (manifestată ca o erupție trecătoare pe piele însoțită de slăbiciune musculară)
- Infarct miocardic
- Accident vascular cerebral
- Pierderea temporară a vederii în timpul perfuziei sau în decurs de 2 ore de la aceasta
- Infecție cauzată de un vaccin cu virus viu din cauza unui sistem imunitar slăbit.

#### **Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți**

Copiii care au luat infliximab pentru boala Crohn au prezentat unele diferențe în reacțiile adverse comparativ cu adulții care au luat infliximab pentru boala Crohn. Reacțiile adverse care au apărut mai frecvent la copii au fost: număr scăzut de celule roșii sanguine (anemie), prezența de sânge în scaun, număr global scăzut de celule albe sanguine (leucopenie), roșeață sau îmbujorare (înroșire a feței), infecții virale, număr scăzut de celule albe sanguine care luptă împotriva infecției (neutropenie), fractură osoasă, infecție bacteriană și reacție alergică la nivelul căilor respiratorii.

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul [sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Zessly**

Zessly va fi păstrat în general de către profesioniștii din domeniul sănătății. Pentru cazul în care aveți nevoie, detaliile de păstrare ale produsului sunt următoarele:

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

- A se păstra la frigider (2 °C–8 °C).
- Acest medicament poate fi păstrat, de asemenea, în cutia originală, în afara frigiderului la temperaturi de până la maximum 30 °C pentru o singură perioadă de până la șase luni, dar fără a depăși data de expirare originală. În această situație, medicamentul nu trebuie introdus din nou în depozitare frigorifică. Scrieți noua dată de expirare pe cutie, incluzând ziua/luna/anul. Aruncați acest medicament dacă nu este folosit până la noua dată de expirare sau până la data de expirare înscrisă pe cutie, oricare dintre acestea este prima.
- Atunci când este pregătită soluția de Zessly este recomandat ca aceasta să fie utilizată de îndată ce este posibil (în decurs de 3 ore). Totuși, dacă soluția este pregătită în condiții care nu conțin bacterii, poate fi păstrată în frigider la temperaturi de 2 °C-8 °C timp de 24 ore.
- Nu utilizați acest medicament dacă observați culoarea modificată sau dacă prezintă particule.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Zessly

- Substanța activă este infliximab. Fiecare flacon conține infliximab 100 mg. După pregătire, fiecare ml conține 10 mg infliximab.
- Celelalte componente sunt succinat disodic hexahidrat, acid succinic, zahăr, polisorbit 80 (vezi pct. 2).

### Cum arată Zessly și conținutul ambalajului

Zessly este furnizat în flacon de sticlă care conține o pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat). Pulberea este o peletă albă liofilizată.

Zessly este disponibil în cutii cu 1, 2, 3, 4 sau 5 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austria

### Fabricantul

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6336 Langkampfen  
Austria

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### 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

**Danmark/Norge/Ísland/Sverige**

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

**Deutschland**

Hexal AG  
Tel: +49 8024 908 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Sandoz SAS  
Tél: +33 1 49 64 48 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Rowex Ltd.  
Tel: + 353 27 50077

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului: <http://www.ema.europa.eu/>

**Magyarország**

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

**Malta**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Tel: +35699644126

**Nederland**

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

**Österreich**

Sandoz GmbH  
Tel: +43 5338 2000

**Polska**

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

**Portugal**

Sandoz Farmacéutica 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



## **Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**

Pacienților tratați cu infliximab trebuie să li se ofere cardul de reamintire al pacientului.

### **Instrucțiuni privind utilizarea și manipularea medicamentului – condiții de păstrare**

A se păstra la 2 °C–8 °C.

Zessly poate fi păstrat la temperaturi de până la maximum 30 °C pentru o singură perioadă de până la 6 luni, dar fără a depăși data de expirare originală. Noua dată de expirare trebuie scrisă pe cutie. După scoaterea din depozitarea frigorifică, Zessly nu trebuie reintrodus în frigider.

### **Instrucțiuni privind utilizarea și manipularea medicamentului – reconstituire, diluare și administrare**

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea înregistrată și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate clar.

1. Calculați doza și numărul de flacoane de Zessly necesare. Fiecare flacon de Zessly conține 100 mg infliximab. Calculați volumul total necesar de soluție reconstituită Zessly.
2. În condiții aseptice, reconstituiți fiecare flacon de Zessly cu 10 ml apă pentru preparate injectabile, utilizând o seringă prevăzută cu un ac de calibrul 21 (0,8 mm) sau mai mic. Îndepărtați sigiliul flaconului și ștergeți suprafața cu un tampon îmbibat cu alcool 70%. Introduceți acul seringii în flacon prin centrul dopului de cauciuc și îndreptați jetul de apă pentru preparate injectabile către peretele de sticlă al flaconului. Agitați ușor soluția, cu o mișcare circulară, pentru dizolvarea pulberii liofilizate. Evitați agitarea prelungită sau energică. **NU SCUTURAȚI FLACONUL.** Spumarea soluției reconstituite nu este neobișnuită. Lăsați soluția reconstituită în repaus timp de 5 minute. Verificați dacă soluția este incoloră până la maro deschis și opalescentă. În soluție pot apărea câteva particule fine translucide, deoarece infliximab este o proteină. Nu utilizați soluția dacă prezintă particule opace în suspensie, modificări de culoare sau alte particule străine.
3. Diluați volumul total al dozei de soluție reconstituită de Zessly până la 250 ml cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Nu diluați soluția reconstituită de Zessly cu niciun alt solvent. Diluarea se poate realiza prin extragerea unui volum de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) din flaconul sau punga pentru perfuzie de 250 ml, egal cu volumul de soluție reconstituită de Zessly. Adăugați ușor întregul volum de soluție reconstituită de Zessly la cei 250 ml soluție perfuzabilă din flacon sau punga pentru perfuzie. Agitați ușor.
4. Administrați soluția perfuzabilă într-un interval de timp de cel puțin durată recomandată. Utilizați un set de perfuzie cu filtru steril, apirogen, care leagă puțin proteinele (dimensiunea porilor de 1,2 micrometri sau mai puțin). Deoarece soluția nu conține conservanți, se recomandă ca administrarea perfuziei să fie începută cât mai repede posibil, în decurs de 3 ore după momentul reconstituirii și al diluării. Când reconstituirea și diluarea au loc în condiții aseptice, soluția perfuzabilă de Zessly poate fi utilizată în interval de 24 ore dacă este păstrată la temperaturi de 2 °C–8 °C. Nu păstrați nicio cantitate de soluție perfuzabilă pentru a o utiliza mai târziu.
5. Nu s-au efectuat studii de compatibilitate fizică și biochimică pentru evaluarea posibilității administrării Zessly în asociere cu alte substanțe. Nu administrați Zessly în asociere cu alte substanțe în aceeași linie de perfuzie intravenoasă.
6. Înaintea administrării, inspectați vizual Zessly pentru a putea identifica prezența particulelor în suspensie sau a modificărilor de culoare. Nu utilizați soluția dacă observați particule opace, modificări de culoare sau particule străine.
7. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.