

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Zessly 100 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg infliximabu. Infliximab je chimérická ľudsko-myšia monoklonálna protilátka triedy IgG1, vyrobená v bunkách ovárií čínskeho škrečka technológiou rekombinantnej DNA. Po rekonštitúcii obsahuje každý mililiter 10 mg infliximabu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 0,5 mg polysorbátu 80 (E 433), ďalšie informácie nájdete v časti 4.4.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na prípravu infúzneho koncentrátu (prášok na koncentrát)

Prášok sú lyofilizované biele pelety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Reumatoidná artritída

Zessly je v kombinácii s metotrexátom indikovaný na redukciu prejavov a príznakov, ako aj na zlepšenie fyzických funkcií:

- dospelým pacientom s aktívnym ochorením, u ktorých nedošlo k adekvátnej odpovedi na antireumatiká (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARD) ovplyvňujúce ochorenie, vrátane metotrexátu.
- dospelým pacientom s ťažkým, aktívnym a postupujúcim ochorením ešte neliečeným metotrexátom alebo inými DMARD.

V týchto populáciách pacientov sa RTG vyšetrením preukázalo zníženie rýchlosti progresie poškodenia kĺbov (pozri časť 5.1).

Crohnova choroba u dospelých

Zessly je indikovaný na:

- liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej Crohnovej choroby dospelým pacientom, ktorí neodpovedali napriek úplnej a primeranej liečebnej kúre kortikosteroidom a/alebo imunosupresívom, alebo pacientom, ktorí takéto liečby netolerujú alebo sú u nich kontraindikované.
- liečbu fistulizujúcej, aktívnej Crohnovej choroby dospelým pacientom, ktorí neodpovedali napriek úplnej a primeranej liečebnej kúre konvenčnej terapie (vrátane antibiotík, drenáže a imunosupresívnej liečby).

Crohnova choroba v pediatrickej populácii

Zessly je indikovaný na liečbu ťažkej, aktívnej Crohnovej choroby deťom a dospievajúcim vo veku 6 až 17 rokov, ktorí neodpovedali na konvenčnú liečbu, vrátane kortikosteroidov,

imunomodulátorov a primárnej nutričnej liečby, alebo ktorí takéto liečby netolerujú alebo sú u nich kontraindikované. Infliximab sa skúmal iba v kombinácii s konvenčnou imunosupresívnou liečbou.

Ulcerózna kolitída

Zessly je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej aktívnej ulceróznej kolitídy dospelým pacientom, u ktorých nedošlo k adekvátnej odpovedi na konvenčnú liečbu, vrátane kortikosteroidov a 6-merkaptopurínu (6-MP) alebo azatioprinu (AZA), alebo pacientom, ktorí takéto liečby netolerujú alebo sú u nich kontraindikované.

Ulcerózna kolitída v pediatrickej populácii

Zessly je indikovaný na liečbu ťažkej aktívnej ulceróznej kolitídy deťom a dospievajúcim vo veku 6 až 17 rokov, u ktorých nedošlo k adekvátnej odpovedi na konvenčnú liečbu, vrátane kortikosteroidov a 6-MP alebo AZA, alebo pacientom, ktorí takéto liečby netolerujú alebo sú u nich kontraindikované.

Ankylozujúca spondylitída

Zessly je indikovaný na liečbu ťažkej, aktívnej ankylozujúcej spondylitídy dospelým pacientom, ktorí adekvátne neodpovedali na konvenčnú liečbu.

Psoriatická artritída

Zessly je indikovaný na liečbu aktívnej a progresívnej psoriatickej artritídy dospelým pacientom, u ktorých sa nedosiahla dostatočná odpoveď na predchádzajúcu liečbu DMARD.

Zessly sa má podávať:

- v kombinácii s metotrexátom,
- alebo samotný pacientom, ktorí metotrexát neznášajú alebo je u nich kontraindikovaný.

RTG vyšetrenie u pacientov s polyartikulárnymi symetrickými podtypmi ochorenia ukázalo, že infliximab zlepšil telesné funkcie u pacientov so psoriatickou artritídou a znížil rýchlosť progresie poškodenia periférnych kĺbov (pozri časť 5.1).

Psoriáza

Zessly je indikovaný na liečbu stredne ťažkej až ťažkej plakovej psoriázy dospelým pacientom, ktorí neodpovedali na inú systémovú liečbu, vrátane cyklosporínu, metotrexátu alebo PUVA, alebo u ktorých je takáto liečba kontraindikovaná alebo ju neznášajú (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu Zessly majú začať a viesť lekári špecialisti, ktorí majú skúsenosti s diagnostikou a liečbou reumatoidnej artritídy, zápalových ochorení čreva, ankylozujúcej spondylitídy, psoriatickej artritídy alebo psoriázy. Zessly sa má podávať intravenózne. Infúzie Zessly majú podávať kvalifikovaní zdravotnícki pracovníci vyškolení na to, aby ihneď odhalili akékoľvek problémy súvisiace s infúziou. Pacienti, ktorí sú liečení Zessly, majú dostať písomnú informáciu pre používateľa a kartu s pripomienkami pre pacienta.

Počas liečby Zessly sa majú iné súčasné liečby, napr. kortikosteroidmi a imunosupresívami, optimalizovať.

Dávkovanie

Dospelí (≥ 18 rokov)

Reumatoidná artritída

3 mg/kg podaných intravenóznou infúziou nasledovaných ďalšími infúziami v dávke 3 mg/kg, a to 2 týždne a 6 týždňov po prvej infúzii a potom každých 8 týždňov.

Zessly sa musí podávať súčasne s metotrexátom.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 12-týždňovej liečby. Ak pacient po tomto období na liečbu adekvátne neodpovedá alebo prestane odpovedať, je možné zvážiť postupné zvyšovanie dávky o približne 1,5 mg/kg až do maximálnej dávky 7,5 mg/kg každých 8 týždňov. Alternatívou môže byť tiež podávanie dávky 3 mg/kg v intervaloch každé 4 týždne. Ak sa dosiahne adekvátna odpoveď, pacienti majú pokračovať v zvolenej dávke alebo frekvencii podávania. Pokračovanie liečby u pacientov, u ktorých sa počas prvých 12 týždňov alebo po úprave dávky nepreukázal žiadny dôkaz terapeutického prínosu, je potrebné znovu starostlivo zvážiť.

Stredne ťažká až ťažká aktívna Crohnova choroba

5 mg/kg podaných intravenóznou infúziou nasledovaných ďalšou infúziou v dávke 5 mg/kg 2 týždne po prvej infúzii. Ak pacient po 2 dávkach neodpovedá, nemá sa mu podať ďalšia liečba infliximabom. Dostupné údaje nepodporujú ďalšiu liečbu infliximabom u pacientov, ktorí nereagujú do 6 týždňov po úvodnej infúzii.

Alternatívne stratégie pokračovania liečby u odpovedajúcich pacientov sú:

- udržiavacia: ďalšia infúzia 5 mg/kg, a to 6 týždňov po úvodnej dávke a potom infúzie každých 8 týždňov alebo
- opakované podanie: infúzia 5 mg/kg, ak sa prejavy a príznaky choroby vrátia (pozri „Opakované podanie“ nižšie a časť 4.4).

Hoci chýbajú porovnávacie údaje, obmedzené údaje u pacientov, ktorí spočiatku reagovali na 5 mg/kg, no stratili odpoveď ukazujú, že u niektorých pacientov sa môže znovu získať odpoveď so stupňovaním dávky (pozri časť 5.1). Pokračovanie liečby u pacientov, u ktorých sa po úprave dávky nepreukázal žiadny dôkaz terapeutického prínosu, je potrebné znovu starostlivo zvážiť.

Fistulizujúca, aktívna Crohnova choroba

5 mg/kg podaných intravenóznou infúziou nasledovaných ďalšími infúziami v dávke 5 mg/kg, a to 2 týždne a 6 týždňov po prvej infúzii. Ak pacient po 3 dávkach neodpovedá, ďalšia liečba infliximabom sa mu nemá podať.

Alternatívne stratégie pokračovania liečby u odpovedajúcich pacientov sú:

- udržiavacia: ďalšie infúzie 5 mg/kg každých 8 týždňov alebo
- opakované podanie: infúzia 5 mg/kg, ak sa prejavy a príznaky choroby vrátia, s následnými infúziami 5 mg/kg každých 8 týždňov (pozri „Opakované podanie“ nižšie a časť 4.4).

Hoci chýbajú porovnávacie údaje, obmedzené údaje u pacientov, ktorí spočiatku reagovali na 5 mg/kg, no stratili odpoveď ukazujú, že u niektorých pacientov sa môže znovu získať odpoveď so stupňovaním dávky (pozri časť 5.1). Pokračovanie liečby u pacientov, u ktorých sa po úprave dávky nepreukázal žiadny dôkaz terapeutického prínosu, je potrebné znovu starostlivo zvážiť.

Pri Crohnovej chorobe sú skúsenosti s opakovaným podávaním, ak sa prejavy a príznaky choroby vrátia, obmedzené a chýbajú porovnateľné údaje o prínose a riziku alternatívnych stratégií pokračovania liečby.

Ulcerózna kolitída

5 mg/kg podaných intravenóznou infúziou nasledovaných ďalšími infúziami v dávke 5 mg/kg, a to 2 týždne a 6 týždňov po prvej infúzii a potom každých 8 týždňov.

Dostupné údaje naznačujú, že klinická odpoveď sa zvyčajne dosiahne v priebehu 14-týždňovej liečby, teda troch dávok. Pokračovanie liečby u pacientov, u ktorých sa počas tohto obdobia nepreukázal žiadny dôkaz terapeutického prínosu, je potrebné znovu starostlivo zvážiť.

Ankylozujúca spondylitída

5 mg/kg podaných intravenóznou infúziou nasledovaných ďalšími infúziami v dávke 5 mg/kg, a to 2 týždne a 6 týždňov po prvej infúzii a potom každých 6 až 8 týždňov. Ak pacient neodpovedá do 6 týždňov (t. j. po 2 dávkach), ďalšia liečba infliximabom sa mu nemá podať.

Psoriatická artritída

5 mg/kg podaných intravenóznou infúziou nasledovaných ďalšími infúziami v dávke 5 mg/kg, a to 2 týždne a 6 týždňov po prvej infúzii a potom každých 8 týždňov.

Psoriáza

5 mg/kg podaných intravenóznou infúziou nasledovaných ďalšími infúziami v dávke 5 mg/kg, a to 2 týždne a 6 týždňov po prvej infúzii a potom každých 8 týždňov. Ak pacient po 14 týždňoch (teda po 4 dávkach) neodpovedá, ďalšia liečba infliximabom sa mu nemá podať.

Opakované podanie pri Crohnovej chorobe a reumatoidnej artritíde

Ak sa prejavy a príznaky choroby vrátia, je možné opakovane podať Zessly v priebehu 16 týždňov, nasledujúcich po poslednej infúzii. V klinických štúdiách boli oneskorené reakcie z precitlivenosti menej časté a vyskytovali sa po obdobiach bez infliximabu kratších ako 1 rok (pozri časti 4.4 a 4.8). Bezpečnosť a účinnosť opakovaného podania po období bez infliximabu dlhšom ako 16 týždňov neboli stanovené. To platí tak pre pacientov s Crohnovou chorobou, ako aj pre pacientov s reumatoidnou artritídou.

Opakované podanie pri ulceróznej kolitíde

Bezpečnosť a účinnosť opakovaného podania inak ako každých 8 týždňov neboli stanovené (pozri časti 4.4 a 4.8).

Opakované podanie pri ankylozujúcej spondylitíde

Bezpečnosť a účinnosť opakovaného podania inak ako každých 6 až 8 týždňov neboli stanovené (pozri časti 4.4 a 4.8).

Opakované podanie pri psoriatickej artritíde

Bezpečnosť a účinnosť opakovaného podania inak ako každých 8 týždňov neboli stanovené (pozri časti 4.4 a 4.8).

Opakované podanie pri psoriáze

Obmedzené skúsenosti s opakovanou liečbou psoriázy jednou jednorazovou dávkou infliximabu po intervale 20 týždňov naznačujú zníženie účinnosti a vyššiu incidenciu miernych až stredne ťažkých reakcií na infúziu v porovnaní s úvodným indukčným režimom (pozri časť 5.1).

Obmedzené skúsenosti z opakovanej liečby po vzplanutí ochorenia z dôvodu opakovania indukčného režimu naznačujú vyšší výskyt reakcií na infúziu, vrátane závažných, v porovnaní s 8-týždňovou udržiavacou liečbou (pozri časť 4.8).

Opakované podávanie vo všetkých indikáciách

V prípade, že sa udržiavacia liečba preruší a je potrebné liečbu znovu začať, neodporúča sa použiť opakovaný indukčný režim (pozri časť 4.8). V tejto situácii sa má liečba Zessly začať znovu vo forme jednorazovej dávky, po ktorej nasledujú udržiavacie dávky odporúčané vyššie.

Osobitné skupiny

Staršie osoby

Špecifické štúdie s infliximabom u starších pacientov sa nevykonali. Žiadne významné rozdiely v klírense alebo distribučnom objeme, súvisiace s vekom, sa v klinických štúdiách nepozorovali. Úprava dávky sa nevyžaduje (pozri časť 5.2). Ďalšie informácie o bezpečnosti infliximabu u starších pacientov (pozri časti 4.4 a 4.8).

Poškodenie obličiek a/alebo pečene

Infliximab sa neskúmal v týchto skupinách pacientov. Odporúčanú dávku nie je možné stanoviť (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Crohnova choroba (6 až 17 rokov)

5 mg/kg podaných intravenóznou infúziou nasledovaných ďalšími infúziami v dávke 5 mg/kg, a to 2 týždne a 6 týždňov po prvej infúzii a potom každých 8 týždňov. Dostupné údaje nepodporujú ďalšiu liečbu infliximabom u detí a dospievajúcich, ktorí neodpovedali počas prvých 10 týždňov liečby (pozri časť 5.1).

U niektorých pacientov môže byť na udržanie klinického prínosu potrebný kratší interval medzi dávkami, kým u iných môže postačovať dlhší interval medzi dávkami. Pacienti s intervalom medzi dávkami skráteným na menej ako 8 týždňov môžu mať zvýšené riziko výskytu nežiaducich reakcií. Pokračovanie liečby so skráteným intervalom sa má starostlivo zvážiť u tých pacientov, u ktorých sa po zmene intervalu podávania dávky neobjavuje žiadny dôkaz ďalšieho terapeutického prínosu.

Bezpečnosť a účinnosť infliximabu sa neskúmali u detí s Crohnovou chorobou mladších ako 6 rokov. V súčasnosti dostupné farmakokinetické údaje sú opísané v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie u detí mladších ako 6 rokov.

Ulcerózna kolitída (6 až 17 rokov)

5 mg/kg podaných intravenóznou infúziou nasledovaných ďalšími infúziami v dávke 5 mg/kg, a to 2 týždne a 6 týždňov po prvej infúzii a potom každých 8 týždňov. Dostupné údaje nepodporujú ďalšiu liečbu infliximabom u detských a dospievajúcich pacientov, ktorí neodpovedali počas prvých 8 týždňov liečby (pozri časť 5.1).

Bezpečnosť a účinnosť infliximabu sa neskúmali u detí s ulceróznou kolitídou mladších ako 6 rokov. V súčasnosti dostupné farmakokinetické údaje sú opísané v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie u detí mladších ako 6 rokov.

Psoriáza

Bezpečnosť a účinnosť infliximabu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov pre indikáciu psoriáza neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Juvenilná idiopatická artritída, psoriatická artritída a ankylozujúca spondylitída

Bezpečnosť a účinnosť infliximabu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov pre indikáciu juvenilná idiopatická artritída, psoriatická artritída a ankylozujúca spondylitída neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Juvenilná reumatoidná artritída

Bezpečnosť a účinnosť infliximabu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov pre indikáciu juvenilná reumatoidná artritída neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Spôsob podávania

Zessly sa má podávať intravenózne počas 2 hodín. Všetci pacienti, ktorým sa podal Zessly, musia byť najmenej 1 – 2 hodiny po infúzii pozorovaní pre akútne reakcie súvisiace s infúziou. K dispozícii musí byť vybavenie na urgentné výkony, ako je adrenalín, antihistaminiká, kortikosteroidy a prístroj na umelú ventiláciu. Aby sa znížilo riziko reakcií súvisiacich s infúziou, zvlášť ak sa reakcie súvisiace s infúziou objavili v minulosti, môžu byť pacienti predliečení napr. antihistaminikom, hydrokortizónom a/alebo paracetamolom a rýchlosť infúzie možno spomaliť (pozri časť 4.4).

Skrátenie dĺžky trvania infúzie pri indikáciách u dospelých

U starostlivo vybraných dospelých pacientov, ktorí tolerovali najmenej 3 úvodné 2-hodinové infúzie Zessly (indukčná fáza) a ktorí dostávajú udržiavaciu liečbu, možno zvážiť podávanie ďalších infúzií počas nie menej ako 1 hodiny. Ak sa vyskytne reakcia na infúziu v spojení so skrátením dĺžky trvania infúzie, možno pre ďalšie infúzie zvážiť nižšiu rýchlosť, ak má liečba pokračovať. Skrátenie dĺžky trvania infúzií s dávkami > 6 mg/kg sa neskúmalo (pozri časť 4.8).

Pokyny na prípravu a podanie, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo, iné myšie proteíny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti s tuberkulózou alebo inými ťažkými infekciami, ako sú sepsa, abscesy a oportúnne infekcie (pozri časť 4.4).

Pacienti so stredne ťažkým alebo ťažkým zlyhávaním srdca (NYHA trieda III/IV) (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Reakcie na infúziu a precitlivosť

Podanie infliximabu bolo spojené s akútnymi reakciami súvisiacimi s infúziou, vrátane anafylaktického šoku a s oneskorenými reakciami z precitlivenosti (pozri časť 4.8).

Akútne reakcie na infúziu, vrátane anafylaktických reakcií, sa môžu rozvinúť v priebehu infúzie (do niekoľkých sekúnd) alebo počas niekoľkých hodín po jej podaní. Ak sa objavia akútne reakcie na infúziu, infúzia sa musí okamžite prerušiť. K dispozícii musí byť vybavenie na urgentné výkony, ako je adrenalin, antihistaminiká, kortikosteroidy a prístroj na arteficiálnu ventiláciu. Aby sa predišlo ľahkým a prechodným účinkom, pacienti môžu byť predliečení, napr. antihistaminikom, hydrokortizónom a/alebo paracetamolom.

Proti infliximabu sa môžu vytvoriť protilátky. Tieto boli spojené so zvýšenou frekvenciou reakcií na infúziu. Malá časť reakcií na infúziu boli závažné alergické reakcie. Pozorovalo sa spojenie medzi tvorbou protilátok proti infliximabu a skráteným trvaním odpovede. Súčasné podávanie imunomodulátorov bolo spojené s nižšou incidenciou protilátok proti infliximabu a znížením frekvencie reakcií na infúziu.

Účinok súčasnej imunomodulačnej liečby bol intenzívnejší u pacientov liečených epizodicky, ako u pacientov, ktorí dostávali udržiavaciu liečbu. U pacientov, ktorí prerušia imunosupresívnu liečbu pred alebo počas liečby infliximabom, je väčšie riziko, že sa u nich takéto protilátky vytvoria. Protilátky proti infliximabu sa nie vždy dajú dokázať vo vzorkách séra. Ak sa objavia závažné reakcie, musí sa podať symptomatická liečba a ďalšie infúzie Zessly sa nesmú podať (pozri časť 4.8).

V klinických štúdiách boli hlásené oneskorené reakcie z precitlivenosti. Údaje, ktoré sú k dispozícii, naznačujú, že riziko oneskorenej precitlivenosti narastá s predlžujúcim sa obdobím bez infliximabu. Pacienti majú byť upozornení na potrebu okamžite vyhľadať lekársku pomoc pri výskyte akejkoľvek oneskorenej nežiaducej reakcie (pozri časť 4.8). Ak sú pacienti opakovane liečení po dlhšom čase, musí sa u nich starostlivo sledovať výskyt prejavov a príznakov oneskorenej precitlivenosti.

Infekcie

Pacienti musia byť pred liečbou, počas liečby a po liečbe Zessly dôkladne sledovaní, či sa u nich neobjavujú infekcie, vrátane tuberkulózy. Pretože eliminácia infliximabu môže trvať až šesť mesiacov, sledovanie pacientov má pokračovať počas celého tohto obdobia. Ak sa u pacienta rozvinie závažná infekcia alebo sepsa, ďalšia liečba Zessly sa nesmie podať.

Zvýšená opatrnosť je potrebná, keď sa použitie Zessly zvažuje u pacientov s chronickou infekciou alebo s opakovanými infekciami v anamnéze, vrátane súbežnej imunosupresívnej liečby. Pacientov treba poučiť a je potrebné sa vyhýbať potenciálnym rizikovým faktorom pre infekcie.

Tumor nekrotizujúci faktor alfa (TNF_{α}) sprostredkúva zápal a moduluje bunkové imunitné odpovede. Experimentálne údaje ukazujú, že TNF_{α} je nevyhnutný pri odstraňovaní vnútrobunkových infekcií.

Klinická skúsenosť ukazuje, že u niektorých pacientov liečených infliximabom, je obrana hostiteľa proti infekcii oslabená.

Je potrebné poznamenať, že supresia TNF_{α} môže maskovať príznaky infekcie, ako je horúčka. Veľmi dôležité je včasné rozpoznanie atypických klinických príznakov závažných infekcií a typických klinických príznakov zriedkavých alebo nezvyčajných infekcií, aby sa minimalizovalo oneskorenie stanovenia diagnózy a liečby.

Pacienti používajúci blokátory TNF sú na závažné infekcie náchylnejší.

U pacientov liečených infliximabom sa pozorovali tuberkulóza, bakteriálne infekcie, vrátane sepsy, a pneumónie, invazívne mykotické, vírusové a iné oportúnne infekcie. Niektoré z týchto infekcií boli fatálne; najčastejšie hlásené oportúnne infekcie s hodnotou mortality $> 5\%$ zahŕňajú pneumocystózu, kandidózu, listeriózu a aspergilózu.

Pacienti, u ktorých sa vyvinula nová infekcia počas liečby Zessly, majú byť starostlivo sledovaní a majú podstúpiť kompletne diagnostické vyšetrenie. Podávanie Zessly sa má prerušiť, ak sa u pacienta vyvinie nová závažná infekcia alebo sepsa, a má sa začať vhodná antimikrobiálna alebo antimykotická liečba, pokiaľ nie je infekcia pod kontrolou.

Tuberkulóza

U pacientov dostávajúcich infliximab sa hlásili prípady aktívnej tuberkulózy. Treba poukázať na to, že vo väčšine týchto hlásení bola tuberkulóza extrapulmonálna, prebiehajúca buď ako lokálne alebo ako diseminované ochorenie.

Predtým, ako sa začne s liečbou Zessly, musia byť všetci pacienti vyhodnotení tak na aktívnu, ako aj na neaktívnu („latentnú“) tuberkulózu. Toto vyhodnotenie má zahŕňať detailnú anamnézu s osobnou anamnézou tuberkulózy alebo možného predchádzajúceho kontaktu s tuberkulózou a predchádzajúcu a/alebo súčasnú imunosupresívnu liečbu. U všetkých pacientov sa majú urobiť vhodné skríningové testy (napr. tuberkulínový kožný test, RTG hrudníka a/alebo test uvoľňovania interferónu gama, Interferon Gamma Release Assay) (možno aplikovať miestne odporúčania). Odporúča sa, aby sa vykonanie týchto testov zaznamenalo do karty s pripomienkami pre pacienta. Upozorňujeme predpisujúcich na riziko falošne negatívnych výsledkov tuberkulínových kožných testov, zvlášť u pacientov ťažko chorých alebo imunokompromitovaných.

Ak sa diagnostikuje aktívna tuberkulóza, liečba Zessly sa nesmie začať (pozri časť 4.3).

Ak je podozrenie na latentnú tuberkulózu, treba to konzultovať s lekárom s odbornosťou v liečbe tuberkulózy. Vo všetkých situáciách popísaných nižšie sa má veľmi starostlivo zvážiť pomer prínosu a rizika liečby Zessly.

Ak sa diagnostikuje neaktívna („latentná“) tuberkulóza, musí sa, predtým ako sa iniciuje liečba Zessly, začať s antituberkulóznou liečbou latentnej tuberkulózy, a táto liečba má byť v zhode s miestnymi odporúčaniami.

U pacientov, ktorí majú niekoľko rizikových faktorov alebo významné rizikové faktory pre vznik tuberkulózy a majú negatívny test na latentnú tuberkulózu, sa musí predtým, ako sa iniciuje liečba Zessly, zvážiť antituberkulóznou liečba.

Použitie antituberkulóznej liečby sa má tiež zvážiť predtým, ako sa iniciuje liečba Zessly u pacientov s latentnou alebo aktívnou tuberkulózou v anamnéze, u ktorých nemožno potvrdiť postačujúci priebeh liečby.

Niektoré prípady aktívnej tuberkulózy sa hlásili u pacientov liečených infliximabom počas liečby latentnej tuberkulózy alebo po nej.

Všetci pacienti majú byť informovaní o tom, že musia vyhľadať lekársku pomoc, ak sa u nich počas liečby alebo po liečbe Zessly objavia prejavy/príznaky, ktoré pripomínajú tuberkulózu (napr. pretrvávajúci kašeľ, chradnutie/úbytok telesnej hmotnosti, zvýšená teplota).

Invazívne mykotické infekcie

U pacientov liečených Zessly je potrebné myslieť na invazívne mykotické infekcie, ako je aspergilóza, kandidóza, pneumocystóza, histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza, ak sa u nich vyvinie závažné systémové ochorenie. Pri vyšetrovaní týchto pacientov sa má v ranom štádiu konzultovať s odborníkom v diagnostike a liečbe invazívnych mykotických infekcií. Invazívne mykotické infekcie sa môžu prejavovať skôr ako diseminované než lokalizované ochorenie a testovanie na antigény a protilátky môže byť u niektorých pacientov s aktívnou infekciou negatívne. Kým prebieha vypracovanie diagnózy, má sa zvážiť vhodná empirická antimykotická liečba s prihliadnutím na riziko závažnej mykotickej infekcie a riziká antimykotickej liečby.

U pacientov, ktorí žili alebo cestovali do oblastí, kde sú invazívne mykotické infekcie ako histoplazmóza, kokcidioidomykóza alebo blastomykóza endemické, sa majú starostlivo zväžiť prínosy a riziká liečby Zessly pred začatím liečby Zessly.

Fistulizujúca Crohnova choroba

U pacientov s fistulizujúcou Crohnovou chorobou s akútnymi hnisavými fistulami sa nesmie začínať s liečbou Zessly dovtedy, kým sa nevytlúči zdroj možnej infekcie, zvlášť absces (pozri časť 4.3).

Reaktivácia hepatitídy B (HBV)

Reaktivácia hepatitídy B sa objavila u pacientov liečených TNF-antagonistom vrátane infliximabu, ktorí sú chronickými nositeľmi tohto vírusu. Niektoré prípady mali fatálne následky.

Pred začatím liečby Zessly majú byť pacienti testovaní na infekciu HBV. Pacientom s pozitívnym testom na infekciu HBV sa odporúča konzultácia s lekárom s odbornosťou na liečbu hepatitídy B. Nositeľov HBV, ktorí vyžadujú liečbu Zessly, je potrebné starostlivo sledovať, či sa u nich nevyvíjajú prejavy a príznaky aktívnej HBV infekcie, a to počas celej liečby a niekoľko mesiacov po jej skončení. Nie sú dostupné dostatočné informácie o liečbe pacientov, ktorí sú nositeľmi HBV a dostávajú antivírusovú liečbu v kombinácii s TNF-antagonistom, aby sa zabránilo reaktivácii HBV. U pacientov, u ktorých došlo k reaktivácii HBV, je potrebné liečbu Zessly prerušiť a má sa začať s účinnou antivírusovou liečbou s príslušnou podpornou liečbou.

Hepatobiliárne udalosti

Počas skúseností s infliximabom po jeho uvedení na trh sa pozorovali prípady žltacky a neinfekčnej hepatitídy, niektoré s črtami autoimunitnej hepatitídy. Vyskytli sa ojedinelé prípady zlyhania pečene, ktoré viedli k transplantácii pečene alebo k úmrtiu. U pacientov s príznakmi alebo prejavmi poruchy funkcie pečene musí byť vyhodnotená prítomnosť dôkazov poškodenia pečene. Ak sa objaví žltacka a/alebo zvýšenia ALT ≥ 5 -násobku hornej hranice normálu, podávanie Zessly sa má ukončiť a abnormalita sa má dôkladne vyšetriť.

Súčasné podávanie inhibítora TNF-alfa a anakinry

V klinických štúdiách so súčasným používaním anakinry a ďalšieho blokátora TNF α , etanerceptu, sa pozorovali závažné infekcie a neutropénia so žiadnym ďalším klinickým prínosom v porovnaní s použitím etanerceptu samotného. Vzhľadom k povahe nežiaducich reakcií, pozorovaných pri kombinovanej liečbe s etanerceptom a anakinrou, kombinácia s anakinrou a inými blokátormi TNF α môže mať podobné toxické účinky. Preto sa kombinácia Zessly a anakinry neodporúča.

Súčasné podávanie inhibítora TNF-alfa a abataceptu

Klinické štúdie so súčasným podávaním TNF-antagonistov a abataceptu sa spájali so zvýšeným rizikom infekcií vrátane závažných infekcií v porovnaní so samotnými TNF-antagonistami, bez zvýšeného klinického prospechu. Kombinácia Zessly a abataceptu sa neodporúča.

Súčasné podávanie s inými biologickými liečivami

Existujú nedostatočné informácie týkajúce sa súčasného používania infliximabu s inými biologickými liečivami používanými na liečbu rovnakých ochorení ako infliximab. Súčasné používanie infliximabu s týmito biologickými liečivami sa neodporúča vzhľadom na možnosť zvýšeného rizika vzniku infekcie a iných potenciálnych farmakologických interakcií.

Zámena jednotlivých biologických DMARD

Pri prechode z jedného biologického liečiva na iné sa má postupovať s opatnosťou a pacienti majú byť naďalej monitorovaní, pretože prekryvanie biologického účinku môže ďalej zvyšovať riziko vzniku nežiaducich reakcií vrátane infekcie.

Očkovania

Ak je to možné, odporúča sa, aby boli u všetkých pacientov načas vykonané všetky očkovania v súlade s platnými nariadeniami týkajúcimi sa očkovania, a to ešte pred začatím liečby infliximabom. Pacienti liečení infliximabom môžu dostať súbežné očkovania s výnimkou živých vakcín (pozri časti 4.5 a 4.6).

V podskupine 90 dospelých pacientov s reumatoidnou artritídou v štúdiu 2 dosiahol účinné dvojnásobné zvýšenie titrov pri polyvalentnej pneumokokovej vakcíne v každej liečebnej skupine podobný podiel pacientov (metotrexát plus: placebo [n = 17], 3 mg/kg [n = 27] alebo 6 mg/kg infliximabu [n = 46]), čo naznačuje, že infliximab neinteragoval s humorálnymi imunitnými odpoveďami nezávislými na T-bunkách. Štúdie z publikovanej literatúry pri rôznych indikáciách (napr. reumatoidná artritída, psoriáza, Crohnova choroba) však naznačujú, že neživé vakcíny podané počas anti-TNF liečob, vrátane infliximabu, môžu vyvolať nižšiu imunitnú odpoveď v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali anti-TNF liečbu.

Živé vakcíny/infekčné látky na terapeutické účely

U pacientov, ktorí dostávajú anti-TNF liečbu sú dostupné obmedzené údaje týkajúce sa odpovede na vakcináciu živými vakcínami alebo sekundárneho prenosu infekcie živými vakcínami. Použitie živých vakcín môže viesť k vzniku klinických infekcií vrátane diseminovaných infekcií. Súbežné podávanie živých vakcín so Zessly sa neodporúča.

Vystavenie dojčiat *in utero*

U dojčiat vystavených infliximabu *in utero* sa po podaní BCG vakcíny po narodení hlásilo úmrtie v dôsledku diseminovanej infekcie Bacillus Calmette-Guérin (BCG). S podaním živých vakcín dojčatám vystaveným infliximabu *in utero* sa odporúča počkať 12 mesiacov po narodení. Ak sú hladiny infliximabu v sére dojčiat nedetegovateľné alebo bolo podávanie infliximabu obmedzené na prvý trimester gravidity, podanie živej vakcíny je možné zvážiť v skoršom čase, pokiaľ existuje jasný klinický prínos pre jednotlivé dojča (pozri časť 4.6).

Vystavenie dojčiat cez materské mlieko

Podanie živej vakcíny dojčenému dieťaťu počas toho, ako matka dostáva infliximab, sa neodporúča, pokiaľ nie sú hladiny infliximabu v sére dojčiat nedetegovateľné (pozri časť 4.6).

Infekčné látky na terapeutické účely

Iné použitia infekčných látok na terapeutické účely, ako sú napr. atenuované baktérie (napr. BCG na instiláciu do močového mechúra na liečbu rakoviny) môžu viesť ku vzniku klinických infekcií vrátane diseminovaných infekcií. Odporúča sa, aby sa infekčné látky na terapeutické účely nepodávali súbežne so Zessly.

Autoimunitné procesy

Anti-TNF liečbou vyvolaný relatívny deficit TNF_{α} môže viesť k iniciácii autoimunitného procesu. Ak sa u pacienta po liečbe Zessly vyvinú príznaky pripomínajúce lupusu podobný syndróm a ak má pacient pozitívne protilátky proti dvojláčkovej DNA, ďalšia liečba Zessly sa nesmie podať (pozri časť 4.8).

Neurologické udalosti

Použitie blokátorov TNF vrátane infliximabu sa spájalo s prípadmi nového výskytu alebo exacerbácie klinických príznakov a/alebo rádiografického dôkazu demyelinizačných porúch centrálného nervového systému, vrátane roztrúsenej sklerózy a periférnych demyelinizačných porúch, vrátane Guillainov-Barrého syndrómu. U pacientov s už existujúcimi alebo nedávno diagnostikovanými demyelinizačnými poruchami sa majú pred začatím liečby Zessly starostlivo zvážiť prínosy a riziká anti-TNF liečby. Ak sa tieto poruchy vyvinú, má sa zvážiť vysadenie liečby Zessly.

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V kontrolovaných častiach klinických štúdií s blokátormi TNF sa medzi pacientmi, ktorí dostávali blokátor TNF, pozorovalo viac prípadov malignít, vrátane lymfómov, ako u pacientov v kontrolnej skupine. Počas klinických štúdií s infliximabom vo všetkých schválených indikáciách bola incidencia lymfómov u pacientov liečených infliximabom vyššia, ako sa očakáva v bežnej populácii; výskyt lymfómov bol však zriedkavý. V súbore po uvedení lieku na trh sa hlásili prípady leukémie u pacientov liečených antagonistami TNF. U pacientov s reumatoidnou artritídou s dlhotrvajúcim, vysoko aktívnym zápalovým ochorením je zvýšený dôvod rizika vzniku lymfómov a leukémie, čo komplikuje odhad rizika.

V prieskumnej klinickej štúdii hodnotiacej používanie infliximabu u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou chronickou obštrukčnou chorobou pľúc (CHOCHP) bolo u pacientov liečených infliximabom v porovnaní s pacientmi v kontrolnej skupine hlásených viac malignít. Všetci pacienti mali v anamnéze intenzívne fajčenie. Pri zvažovaní liečby u pacientov so zvýšeným rizikom vývoja malignity z dôvodu silného fajčenia je potrebná zvýšená opatrnosť.

Podľa dnešných vedomostí nemožno u pacientov liečených blokátorom TNF vylúčiť riziko vzniku lymfómov alebo iných malignít (pozri časť 4.8). Keď sa zvažuje liečba s blokátorom TNF u pacientov s malignitou v anamnéze alebo pokračovanie liečby u pacientov, u ktorých sa vyvinula malignita, je potrebná zvýšená opatrnosť.

Opatrnosť je potrebná aj u pacientov so psoriázou a extenzívnou imunosupresívnou liečbou alebo predĺženou PUVA liečbou v anamnéze.

Malignity, niektoré fatálne, sa hlásili u detí, dospievajúcich a mladých dospelých (do veku 22 rokov) liečených blokátormi TNF (začatie liečby vo veku ≤ 18 rokov) vrátane infliximabu v skupine po uvedení lieku na trh. Približne polovica týchto prípadov boli lymfómy. Ďalšie prípady predstavovali rôzne druhy iných malignít a zahŕňali zriedkavé malignity zvyčajne súvisiace s imunosupresiou. Riziko rozvoja malignít u pacientov liečených blokátormi TNF nemožno vylúčiť.

Po uvedení na trh sa hlásili prípady hepatosplenického T-bunkového lymfómu (hepatosplenic T-cell lymphoma, HSTCL) u pacientov liečených blokátormi TNF vrátane infliximabu. Tento zriedkavý typ T-bunkového lymfómu má veľmi agresívny priebeh ochorenia a je zvyčajne smrteľný. Takmer všetci pacienti sa liečili AZA alebo 6-MP súbežne s blokátorom TNF alebo bezprostredne pred ním. Prevažná väčšina prípadov s infliximabom sa vyskytla u pacientov s Crohnovou chorobou alebo ulceróznou kolitídou a väčšina sa hlásila u dospievajúcich a mladých dospelých mužov. Potenciálne riziko kombinácie AZA alebo 6-MP so Zessly sa má starostlivo zvážiť. Riziko rozvoja hepatosplenického T-bunkového lymfómu u pacientov liečených infliximabom nemožno vylúčiť (pozri časť 4.8).

U pacientov liečených blokátormi TNF vrátane infliximabu sa hlásil výskyt melanómu a karcinómu z Merkelových buniek (pozri časť 4.8). Odporúča sa vykonávať pravidelné vyšetrenie kože, najmä u pacientov s rizikovými faktormi pre vznik rakoviny kože.

V retrospektívnej populačnej kohortnej štúdii s údajmi zo Švédskych národných zdravotných registrov sa zistila zvýšená incidencia rakoviny krčka maternice u žien s reumatoidnou artritídou liečených infliximabom v porovnaní s pacientkami, ktoré sa predtým neliečili biologickými liekmi, alebo s

bežnou populáciou vrátane tých vo veku nad 60 rokov. U žien liečených Zessly vrátane tých vo veku nad 60 rokov sa má pokračovať v pravidelných vyšetreniach.

Všetci pacienti s ulceróznou kolitídou a so zvýšeným rizikom dysplázie alebo karcinómu hrubého čreva (napríklad pacienti s dlhoročnou ulceróznou kolitídou alebo primárnou sklerotizujúcou cholangitídou) alebo s dyspláziou alebo karcinómom hrubého čreva v anamnéze musia byť v pravidelných intervaloch vyšetrovaní, či u nich nie je prítomná dysplázia a to pred začatím liečby a v priebehu choroby. Toto vyšetrenie má zahŕňať kolonoskopiu a biopsie v súlade s miestnymi odporúčaniami. Súčasné údaje nenaznačujú, že liečba infliximabom ovplyvňuje riziko vývoja dysplázie alebo karcinómu hrubého čreva (pozri časť 4.8).

Pretože možnosť zvýšeného rizika vývoja rakoviny u pacientov s novodiagnostikovanou dyspláziou liečených infliximabom nebola preukázaná, lekár má starostlivo zhodnotiť riziko a prínosy pokračovania v liečbe pre individuálneho pacienta.

Zlyhávanie srdca

Zessly sa má použiť s opatnosťou u pacientov s miernym zlyhávaním srdca (NYHA trieda I/II). Pacienti, u ktorých sa rozvinú nové alebo zhoršené príznaky zlyhávania srdca, majú byť dôkladne sledovaní a podávanie Zessly nesmie pokračovať (pozri časti 4.3 a 4.8).

Hematologické reakcie

U pacientov, ktorí dostávali blokátory TNF, vrátane infliximabu, sa hlásili pancytopenia, leukopénia, neutropénia a trombocytopenia. Všetci pacienti majú byť upozornení na potrebu okamžite vyhľadať lekársku pomoc, ak sa u nich rozvinú prejavy a príznaky naznačujúce dyskrázie krvi (napr. pretrvávajúca horúčka, tvorba modrín, krvácanie, bledosť). Ukončenie liečby Zessly sa má zvážiť u pacientov s potvrdenými signifikantnými hematologickými abnormalitami.

Iné

Ak sa plánuje chirurgický zákrok, má sa zvážiť dlhý polčas infliximabu. Pacient, ktorý počas liečby Zessly potrebuje chirurgický zákrok, má byť pozorne sledovaný kvôli infekčným a neinfekčným komplikáciám a majú sa vykonať náležité opatrenia (pozri časť 4.8).

Neodpovedanie na liečbu pri Crohnovej chorobe môže poukazovať na prítomnosť fixných fibrotických striktúr, ktoré si môžu vyžadovať chirurgickú liečbu. Neexistuje dôkaz, ktorý by naznačoval, že infliximab zhoršuje alebo spôsobuje fibrotické striktúry.

Osobitné skupiny

Staršie osoby

U pacientov vo veku 65 rokov a starších liečených infliximabom bol vyšší výskyt závažných infekcií ako u pacientov mladších ako 65 rokov. Niektoré z nich mali fatálny koniec. Pri liečbe starších pacientov je potrebná mimoriadna pozornosť v súvislosti s rizikom infekcie (pozri časť 4.8).

Pediatrická populácia

Infekcie

V klinických štúdiách boli infekcie hlásené vo väčšej miere u pediatrických pacientov v porovnaní s dospelými pacientmi (pozri časť 4.8).

Očkovania

Ak je to možné, odporúča sa, aby boli u pediatrických pacientov načas vykonané všetky očkovania v súlade s platnými nariadeniami týkajúcimi sa očkovaní, a to ešte pred začatím liečby Zessly. Pediatrickí pacienti liečení infliximabom môžu dostať súbežné očkovania s výnimkou živých vakcín (pozri časti 4.5 a 4.6).

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

Po uvedení lieku na trh sa u detí, dospievajúcich a mladších dospelých (do 22 rokov veku) liečených blokátormi TNF (iniciačná liečba $\leq$ 18 rokov veku), vrátane infliximabu hlásili malignity, niektoré fatálne. Približne polovica prípadov boli lymfómy. Ostatné prípady predstavovali množstvo rozdielnych malignít a zahŕňali zriedkavé malignity zvyčajne spojené s imunosupresiou. Riziko rozvoja malignít u detí a dospievajúcich liečených blokátormi TNF nemožno vylúčiť.

Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených blokátormi TNF vrátane infliximabu hlásili prípady hepatosplenického T-bunkového lymfómu. Tento zriedkavý typ T-bunkového lymfómu má veľmi agresívny priebeh a je zvyčajne smrteľný. Takmer všetci pacienti sa liečili AZA alebo 6-MP súbežne s blokátorom TNF alebo bezprostredne pred ním. Prevažná väčšina prípadov s infliximabom sa objavila u pacientov s Crohnovou chorobou alebo ulceróznou kolitídou a väčšina bola hlásená u dospievajúcich alebo mladších dospelých mužov. Potenciálne riziko kombinácie AZA alebo 6-MP a Zessly sa má starostlivo zvážiť. Riziko vzniku hepatosplenického T-bunkového lymfómu u pacientov liečených infliximabom nemožno vylúčiť (pozri časť 4.8).

Obsah sodíka

Zessly obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Zessly sa však riedi injekčným roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %). To sa má vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka (pozri časť 6.6).

Obsah polysorbátu

Zessly obsahuje v každej injekčnej liekovke 0,5 mg polysorbátu 80 (E 433), čo zodpovedá 0,05 mg/ml v rekonštituovanom roztoku. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Ukazuje sa, že u pacientov s reumatoidnou artritídou, psoriatickou artritídou a Crohnovou chorobou súčasné užívanie metotrexátu a iných imunomodulátorov redukuje tvorbu protilátok proti infliximabu a zvyšuje jeho plazmatické koncentrácie. Výsledky sú však neisté z dôvodu obmedzení metód používaných na analýzu infliximabu a protilátok proti nemu v sére.

Nezdá sa, že by kortikosteroidy ovplyvňovali farmakokinetiku infliximabu v klinicky významnej miere.

Kombinácia Zessly s inými biologickými liečivami používanými na liečbu rovnakých ochorení ako Zessly, vrátane anakinry a abataceptu, sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Odporúča sa, aby sa živé vakcíny nepodávali súbežne so Zessly. Tiež sa odporúča nepodávať živé vakcíny dojčatám vystaveným infliximabu *in utero* počas 12 mesiacov po narodení. Ak sú hladiny infliximabu v sére dojčatá nedetegovateľné alebo bolo podávanie infliximabu obmedzené na prvý trimester gravidity, podanie živej vakcíny je možné zvážiť v skoršom čase, pokiaľ existuje jasný klinický prínos pre jednotlivé dojča (pozri časť 4.4).

Podanie živej vakcíny dojčenému dieťaťu počas toho, ako matka dostáva infliximab, sa neodporúča, pokiaľ nie sú hladiny infliximabu v sére dojčatá nedetegovateľné (pozri časti 4.4 a 4.6).

Odporúča sa, aby sa infekčné látky na terapeutické účely nepodávali súbežne so Zessly (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku majú počas používania Zessly zvážiť používanie primeranej antikoncepcie, aby zabránili počatiu a majú pokračovať v jej používaní najmenej 6 mesiacov po poslednom podaní Zessly.

Gravidita

Mierny počet prospektívne zachytených gravidít vystavených infliximabu so známymi výsledkami končiacich pôrodom živého plodu, vrátane približne 1 100 gravidít vystavených v priebehu prvého trimestra, nenaznačuje zvýšenie miery malformácií u novorodencov.

Na základe observačnej štúdie zo Severnej Európy sa u žien vystavených počas gravidity infliximabu (s imunomodulátormi/kortikosteroidmi alebo bez nich, 270 gravidít) pozorovalo zvýšené riziko (OR, 95 % IS; p-hodnota) cisárskeho rezu (1,50, 1,14-1,96; p = 0,0032), predčasného pôrodu (1,48, 1,05-2,09; p = 0,024), menšieho dieťaťa na svoj gestačný vek (2,79, 1,54-5,04; p = 0,0007) a nízkej pôrodnej hmotnosti (2,03, 1,41-2,94; p = 0,0002) v porovnaní so ženami vystavenými len imunomodulátorom a/alebo kortikosteroidom (6 460 gravidít). Možný príspevok expozície infliximabu a/alebo závažnosti základného ochorenia k týmto výsledkom ostáva nejasný.

Pretože infliximab inhibuje TNF_{α} , ak sa podáva počas gravidity, mohol by ovplyvniť normálne imunitné odpovede novorodenca. V štúdií skúmajúcej vývojovú toxicitu na myšiach s použitím analógnej protilátky, ktorá selektívne inhibuje funkčnú aktivitu myšieho TNF_{α} , nič nepoukazovalo na toxicitu pre matku, embryotoxicitu alebo teratogenitu (pozri časť 5.3).

Dostupná klinická skúsenosť je obmedzená. Infliximab sa má počas gravidity používať len ak je to opodstatnené.

Infliximab prechádza placentou a bol zistený v sére dojčiat až 12 mesiacov po narodení. Po vystavení infliximabu *in utero* môže byť u týchto dojčiat zvýšené riziko infekcie vrátane závažnej diseminovanej infekcie, ktorá môže byť fatálna. Podávanie živých vakcín (napr. BCG vakcíny) dojčiatom vystaveným infliximabu *in utero* sa neodporúča počas 12 mesiacov po narodení (pozri časti 4.4 a 4.5). Ak sú hladiny infliximabu v sére dojčaťa nedetegovateľné alebo bolo podávanie infliximabu obmedzené na prvý trimester gravidity, podanie živých vakcín je možné zvážiť v skoršom čase, pokiaľ existuje jasný klinický prínos pre jednotlivé dojča. Hlásili sa tiež prípady agranulocytózy (pozri časť 4.8).

Dojčenie

Obmedzené množstvo údajov z publikovanej literatúry naznačuje, že v ľudskom mlieku boli detegované nízke hladiny infliximabu v koncentráciách až do 5 % hladiny v sére matky. Infliximab bol detegovaný v sére dojčiat aj po vystavení infliximabu cez materské mlieko. Zatiaľ čo sa očakáva, že systémová expozícia dojčeného dieťaťa bude nízka z dôvodu rozsiahlej degradácie infliximabu v gastrointestinálnom trakte, podanie živých vakcín dojčenému dieťaťu počas toho, ako matka dostáva infliximab, sa neodporúča, pokiaľ nie sú hladiny infliximabu v sére dojčaťa nedetegovateľné. Použitie infliximabu sa môže zvážiť počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú dostatočné predklinické údaje na vytvorenie záverov o účinkoch infliximabu na fertilitu a celkovú reprodukčnú schopnosť (pozri časť 5.3).

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Zessly môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Po podaní infliximabu sa môže objaviť závrat (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšou nežiaducou liekovou reakciou (adverse drug reaction, ADR) hlásenou v klinických štúdiách bola infekcia horných dýchacích ciest vyskytujúca sa u 25,3 % pacientov liečených infliximabom v porovnaní so 16,5 % pacientov v kontrolnej skupine. Najzávažnejšie ADR spojené s používaním blokátorov TNF, ktoré boli hlásené pri infliximabe, zahŕňajú reaktiváciu HBV, kongestívne srdcové zlyhávanie (congestive heart failure, CHF), závažné infekcie (vrátane sepsy, oportúnnych infekcií a TBC), sérovú chorobu (oneskorené reakcie z precitlivenosti), hematologické reakcie, systémový lupus erythematosus/lupusu podobný syndróm, demyelinizačné ochorenia, hepatobiliárne udalosti, lymfóm, HSTCL, leukémiu, karcinóm z Merkelových buniek, melanóm, malignity v pediatrickej populácii, sarkoidózu/reakciu podobnú sarkoidu, intestinálny alebo perianálny absces (pri Crohnovej chorobe) a závažné reakcie na infúziu (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 1 uvádza ADR podľa skúseností z klinických štúdií ako aj nežiaduce reakcie, niektoré s fatálnymi následkami, hlásenými po uvedení na trh. V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie vymenované pod hlavičkami frekvencií výskytu s použitím nasledovných kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1
Nežiaduce účinky v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh

<i>Infekcie a nákazy</i>	Veľmi časté: vírusová infekcia (napr. chrípka, herpesová infekcia) Časté: bakteriálne infekcie (napr. sepsa, celulitída, absces) Menej časté: tuberkulóza, mykotické infekcie (napr. kandidóza, onychomykóza) Zriedkavé: meningitída, oportúnne infekcie (ako sú invazívne mykotické infekcie [pneumocystóza, histoplazmóza, aspergilóza, kokcidiodomykóza, kryptokokóza, blastomykóza], bakteriálne infekcie [atypické mykobakteriálne, listerióza, salmonelóza] a vírusové infekcie [cytomegalovírus]), parazitické infekcie, reaktivácia hepatitídy B Neznáme: prielomová infekcia spôsobená vakcínou (po vystavení infliximabu <i>in utero</i>)*
<i>Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</i>	Zriedkavé: lymfóm, non-Hodgkinov lymfóm, Hodgkinova choroba, leukémia, melanóm, rakovina krčka maternice Neznáme: hepatosplenický T-bunkový lymfóm (predovšetkým u dospievajúcich a mladých dospelých mužov s Crohnovou chorobou alebo ulceróznou kolitídou), karcinóm z Merkelových buniek, Kaposiho sarkóm
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>	Časté: neutropénia, leukopénia, anémia, lymfadenopatia

	Menej časté: trombocytopénia, lymfopénia, lymfocytóza Zriedkavé: Agranulocytóza (vrátane dojčiat vystavených infliximabu <i>in utero</i>), trombotická trombocytopenická purpura, pancytopenia, hemolytická anémia, idiopatická trombocytopenická purpura
<i>Poruchy imunitného systému</i>	Časté: symptóm respiračnej alergie Menej časté: anafylaktická reakcia, lupusu podobný syndróm, sérová choroba alebo sérovej chorobe podobná reakcia Zriedkavé: anafylaktický šok, vaskulitída, reakcia podobná sarkoidu
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Menej časté: dislipidémia
<i>Psychické poruchy</i>	Časté: depresia, nespavosť Menej časté: amnézia, agitácia, zmätenosť, somnolencia, nervozita Zriedkavé: apatia
<i>Poruchy nervového systému</i>	Veľmi časté: bolesť hlavy Časté: vertigo, závrat, hypestézia, parestézia Menej časté: záchvat kŕčov, neuropatia Zriedkavé: transverzná myelitída, demyelinizačné ochorenia centrálného nervového systému (ochorenie podobné roztrúsenej skleróze a neuritída optického nervu), periférne demyelinizačné poruchy (ako sú Guillainov-Barrého syndróm, chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia a multifokálna motorická neuropatia) Neznáme: cerebrovaskulárne príhody v úzkej časovej spojitosti s infúziou
<i>Poruchy oka</i>	Časté: konjunktivitída Menej časté: keratitída, periorbitálny edém, hordeolum Zriedkavé: endoftalmitída Neznáme: prechodná strata videnia vyskytujúca sa počas infúzie alebo do 2 hodín po nej
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	Časté: tachykardia, palpitácie Menej časté: zlyhávanie srdca (nový nástup alebo zhoršenie), arytmia, synkopa, bradykardia Zriedkavé: cyanóza, perikardiálny výpotok Neznáme: ischemia myokardu/infarkt myokardu
<i>Poruchy ciev</i>	Časté: hypotenzia, hypertenzia, ekchymóza, návaly horúčavy, sčervenanie Menej časté: periférna ischemia, tromboflebitída, hematóm Zriedkavé: zlyhanie cirkulácie, petéchia, vazospazmus
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>	Veľmi časté: infekcia horných dýchacích ciest, sinusitída Časté: infekcia dolných dýchacích ciest (napr. bronchitída, pneumónia), dýchavičnosť, epistaxa Menej časté: edém pľúc, bronchospazmus, pleuritída, pleurálny výpotok Zriedkavé: intersticiálne ochorenie pľúc (vrátane náhleho progresívneho ochorenia, fibrózy pľúc a pneumonitídy)
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Veľmi časté: bolesť brucha, nauzea Časté: gastrointestinálne krvácanie, hnačka, dyspepsia, gastroezofágový reflux, zápcha

	Menej časté:	intestinálna perforácia, intestinálna stenóza, divertikulitída, pankreatitída, cheilitída
<i>Poruchy pečene a žľazových ciest</i>		
	Časté:	abnormálna funkcia pečene, zvýšené transaminázy
	Menej časté:	hepatitída, hepatocelulárne poškodenie, cholecystitída
	Zriedkavé:	autoimunitná hepatitída, žltáčka
	Neznáme:	zlyhanie pečene
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		
	Časté:	nová alebo zhoršená psoriáza vrátane pustulárnej psoriázy (najmä palmárna/plantárna), žihľavka, vyrážka, svrbenie, hyperhidróza, suchá koža, mykotická dermatitída, ekzém, alopecia
	Menej časté:	bulózna erupcia, seborea, rozacea, kožný papilóm, hyperkeratóza, abnormálna pigmentácia kože
	Zriedkavé:	toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, furunkulóza, lineárna IgA bulózna dermatóza (linear IgA bullous dermatosis, LABD), akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP), lichenoidné reakcie
	Neznáme:	zhoršenie príznakov dermatomyozitídy
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>		
	Časté:	artralgia, myalgia, bolesť chrbta
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>		
	Časté:	infekcia močových ciest
	Menej časté:	pyelonefritída
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>		
	Menej časté:	vaginitída
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>		
	Veľmi časté:	reakcia súvisiaca s infúziou, bolesť
	Časté:	bolesť na hrudníku, únava, horúčka, reakcia v mieste injekcie, triaška, edém
	Menej časté:	zhoršené hojenie rán
	Zriedkavé:	granulomatózna lézia
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>		
	Menej časté:	pozitívne autoprotilátky, zvýšenie telesnej hmotnosti ¹
	Zriedkavé:	abnormálny faktor komplementu
<i>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</i>		
	Neznáme:	komplikácia po liečebnom postupe (vrátane infekčných a neinfekčných komplikácií)

* vrátane bovinnej tuberkulózy (diseminovaná BCG infekcia), pozri časť 4.4.

¹ V 12. mesiaci kontrolovaného obdobia klinických skúšaní u dospelých bola stredná hodnota zvýšenia telesnej hmotnosti vo všetkých indikáciách 3,50 kg u osôb liečených infliximabom oproti 3,00 kg u osôb, ktoré dostávali placebo. Pri indikáciách zápalových ochorení čreva bola stredná hodnota zvýšenia telesnej hmotnosti u osôb liečených infliximabom 4,14 kg oproti 3,00 kg u osôb, ktoré dostávali placebo, a pri reumatologických indikáciách bola stredná hodnota zvýšenia telesnej hmotnosti u osôb liečených infliximabom 3,40 kg oproti 3,00 kg u osôb, ktoré dostávali placebo.

Popis vybraných nežiaducich liekových reakcií

Reakcie súvisiace s infúziou

Reakcia súvisiaca s infúziou bola v klinických štúdiách definovaná ako akákoľvek nežiaduca udalosť, ktorá sa objaví počas infúzie alebo v priebehu 1 hodiny po infúzii. V klinických štúdiách fázy III sa reakcia súvisiaca s infúziou vyskytla u 18 % pacientov liečených infliximabom v porovnaní s 5 % pacientov dostávajúcich placebo. Celkovo sa reakcia súvisiaca s infúziou vyskytla u väčšieho percenta pacientov dostávajúcich infliximab v monoterapii v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi infliximab súbežne s imunomodulátormi. Približne 3 % pacientov ukončili liečbu kvôli reakciám súvisiacim s infúziou a všetci pacienti sa uzdravili s použitím liekov alebo bez nich. Zo skupiny pacientov liečených infliximabom, ktorí mali reakciu na infúziu počas obdobia od indukčnej fázy po 6. týždeň, sa u 27 % vyskytla reakcia na infúziu počas udržiavacej fázy v 7. až 54. týždni. Zo skupiny pacientov, ktorí nemali reakciu na infúziu počas indukčnej fázy, sa u 9 % vyskytla reakcia na infúziu počas udržiavacej fázy.

V klinickej štúdii s pacientmi s reumatoidnou artritídou boli prvé 3 infúzie podávané v priebehu 2 hodín. U pacientov, u ktorých sa nevyskytli závažné reakcie na infúziu, mohlo byť trvanie ďalších infúzií skrátené na nie menej ako 40 minút. V tomto skúšaní dostalo šesťdesiatšesť percent pacientov (686 z 1 040) najmenej jednu skrátenú infúziu v trvaní 90 minút alebo menej a 44 % pacientov (454 z 1 040) najmenej jednu skrátenú infúziu v trvaní 60 minút alebo menej. U pacientov liečených infliximabom, ktorí dostali aspoň jednu skrátenú infúziu, sa reakcie súvisiace s infúziou objavili u 15 % a závažné reakcie na infúziu u 0,4 % pacientov.

V klinickej štúdii pacientov s Crohnovou chorobou sa vyskytli reakcie súvisiace s infúziou u 16,6 % (27/163) pacientov dostávajúcich infliximab v monoterapii, 5 % (9/179) pacientov dostávajúcich infliximab v kombinácii s AZA a 5,6 % (9/161) pacientov dostávajúcich AZA v monoterapii. U pacienta s infliximabom v monoterapii sa vyskytla jedna závažná reakcia na infúziu (< 1 %).

S podaním infliximabu sa spájali, podľa skúseností po uvedení lieku na trh, prípady reakcií podobných anafylaktickým, vrátane laryngeálneho/faryngeálneho edému a ťažkého bronchospazmu, a záchvat kŕčov (pozri časť 4.4).

Hlásili sa prípady prechodnej straty videnia vyskytujúce sa počas infúzie infliximabu alebo do 2 hodín po nej. Hlásili sa prípady (niektoré fatálne) ischémie/infarktu myokardu a arytmie, niektoré v úzkej časovej spojitosti s infúziou infliximabu; tiež sa hlásili cerebrovaskulárne príhody v úzkej časovej spojitosti s infúziou infliximabu.

Reakcie na infúziu po opakovanom podaní infliximabu

Klinická štúdia s pacientmi so stredne ťažkou až ťažkou psoriázou bola navrhnutá tak, aby zhodnotila účinnosť a bezpečnosť dlhodobej udržiavacej liečby oproti opakovanej liečbe s indukčným režimom infliximabu (maximálne štyri infúzie v 0., 2., 6. a 14. týždni) po vzplanutí ochorenia. Pacienti neužívali žiadnu súbežnú imunosupresívnu liečbu. V skupine s opakovanou liečbou sa u 4 % (8/219) pacientov objavili závažné reakcie na infúziu oproti < 1 % (1/222) v skupine s udržiavacou liečbou. Väčšina závažných reakcií na infúziu sa vyskytla v priebehu druhej infúzie v 2. týždni. Interval medzi poslednou udržiavacou dávkou a prvou opakovanou indukčnou dávkou bol v rozmedzí 35 -231 dní. Príznaky zahŕňali dyspnoe, urtikáriu, edém tváre a hypotenziu, no neobmedzovali sa len na ne. Vo všetkých prípadoch bola liečba infliximabom prerušená a/alebo sa začala iná liečba s úplným ústupom prejavov a príznakov.

Oneskorená precitlivosť

V klinických štúdiách boli oneskorené reakcie z precitlivosti menej časté a vyskytovali sa po obdobiach bez infliximabu kratších ako 1 rok. V štúdiách so psoriázou sa reakcie oneskorenej precitlivosti objavovali včasne v priebehu liečby. Prejavy a príznaky zahŕňali myalgia a/alebo

artralgii s horúčkou a/alebo vyrážkou, pričom u niektorých pacientov sa vyskytlo svrbenie, opuch tváre, ruky alebo pery, dysfágia, urtikária, bolesť hrdla a bolesť hlavy.

Údaje o výskyte oneskorených reakcií z precitlivenosti po obdobiach bez infliximabu dlhších ako 1 rok sú nedostatočné, ale obmedzené údaje z klinických štúdií naznačujú zvýšené riziko oneskorenej precitlivenosti s predlžujúcim sa obdobím bez infliximabu (pozri časť 4.4).

V 1-ročnej klinickej štúdii s opakovanými infúziami u pacientov s Crohnovou chorobou bola incidencia reakcií podobných sérovej chorobe 2,4 %.

Imunogenita

Pacienti, u ktorých sa vytvorili protilátky proti infliximabu, mali vyššiu pravdepodobnosť (približne 2-až 3-násobnú), že sa u nich objavia reakcie súvisiace s infúziou. Zdá sa, že súčasné použitie imunosupresívnych látok redukuje frekvenciu reakcií súvisiacich s infúziou.

V klinických štúdiách, v ktorých sa podávali jednorazové a viacnásobné dávky infliximabu v rozsahu od 1 do 20 mg/kg, sa protilátky proti infliximabu detegovali u 14 % pacientov s akoukoľvek imunosupresívnou liečbou a u 24 % pacientov bez imunosupresívnej liečby. U pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí dostávali odporúčanú opakovanú liečbu dávkovacími režimami s metotrexátom, si 8 % pacientov vytvorilo protilátky proti infliximabu. U pacientov so psoriatickou artritídou, ktorí dostávali 5 mg/kg infliximabu s a bez metotrexátu, sa protilátky objavili celkovo u 15 % pacientov (protilátky sa objavili u 4 % pacientov, ktorí dostávali metotrexát a u 26 % pacientov bez metotrexátu na začiatku liečby). U pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí dostávali udržiavaciu liečbu, sa protilátky proti infliximabu vyskytli celkovo u 3,3 % pacientov dostávajúcich imunosupresíva a u 13,3 % pacientov, ktorí nedostávali imunosupresíva. Výskyt protilátok bol 2- až 3-násobne vyšší u pacientov liečených epizodicky. Kvôli metodologickým obmedzeniam, negatívny test nevylučuje prítomnosť protilátok proti infliximabu. U niektorých pacientov, u ktorých sa vyvinuli vysoké titry protilátok proti infliximabu, boli viditeľné znaky zníženej účinnosti. Približne 28 % pacientov so psoriázou, liečených infliximabom v udržiavacom režime a nedostávajúcich súbežne imunomodulátory, si vytvorilo protilátky proti infliximabu (pozri časť 4.4: „Reakcie na infúziu a precitlivenosť“).

Infekcie

U pacientov liečených infliximabom sa pozorovali tuberkulóza, bakteriálne infekcie, vrátane sepsy a pneumónie, invazívne mykotické, vírusové a iné oportúnne infekcie. Niektoré z týchto infekcií boli fatálne; najčastejšie hlásené oportúnne infekcie s mierou mortality > 5 % zahŕňali pneumocystózu, kandidózu, listeriózu a aspergilózu (pozri časť 4.4).

V klinických štúdiách sa na infekciu liečilo 36 % pacientov liečených infliximabom v porovnaní s 25 % pacientov dostávajúcich placebo.

V klinických štúdiách s reumatoidnou artritídou bola incidencia závažných infekcií vrátane pneumónie vyššia u pacientov liečených infliximabom plus metotrexátom v porovnaní s metotrexátom samotným, a to zvlášť v dávkach 6 mg/kg alebo vyšších (pozri časť 4.4).

Najčastejšou závažnou nežiaducou reakciou v spontánných hláseniach po uvedení lieku na trh sú infekcie. Niektoré z týchto prípadov mali fatálne následky. Takmer 50 % hlásených úmrtí bolo v súvislosti s infekciou. Hlásili sa prípady tuberkulózy, niekedy fatálne, vrátane miliárnej tuberkulózy a tuberkulózy s extrapulmonálnou lokalizáciou (pozri časť 4.4).

Malignity a lymfoproliferatívne poruchy

V klinických štúdiách s infliximabom, v ktorých bolo liečených 5 780 pacientov, čo predstavovalo 5 494 patientskych rokov, sa zistilo 5 prípadov lymfómov a 26 nelymfómových malignít, v porovnaní so žiadnymi lymfómami a 1 nelymfómovou malignitou u 1 600 pacientov dostávajúcich placebo, reprezentujúcich 941 patientskych rokov.

Počas dlhodobého následného sledovania v rámci klinických štúdií s infliximabom až počas 5 rokov, čo predstavovalo 6 234 patientskych rokov (3 210 pacientov), sa hlásilo 5 prípadov lymfómov a 38 prípadov nelymfómových malignít.

Po uvedení na trh sa hlásili prípady malignít vrátane lymfómov (pozri časť 4.4).

V prieskumnej klinickej štúdii zahŕňajúcej pacientov so stredne ťažkou až ťažkou CHOCHP, ktorí buď fajčia v súčasnosti, alebo fajčili v minulosti, bolo 157 dospelých pacientov liečených infliximabom v dávkach podobných, ako sa používajú pri reumatoidnej artritíde a Crohnovej chorobe. U deviatich z týchto pacientov sa objavili malignity, vrátane jedného lymfómu. Medián trvania sledovania bol 0,8 roka (incidencia 5,7 % [95 % IS 2,65 % - 10,6 %]). V kontrolnej skupine 77 pacientov sa hlásila jedna malignita (medián trvania sledovania 0,8 roka; incidencia 1,3 % [95 % IS 0,03 % - 7,0 %]). Väčšina malignít sa vytvorila v pľúcach alebo na hlave a krku.

V retrospektívnej populačnej kohortnej štúdii sa zistila zvýšená incidencia rakoviny krčka maternice u žien s reumatoidnou artritídou liečených infliximabom v porovnaní s pacientkami, ktoré sa pred tým neliečili biologickými liekmi, alebo s bežnou populáciou vrátane tých vo veku nad 60 rokov (pozri časť 4.4).

Navyše po uvedení na trh sa hlásili prípady hepatosplenického T-bunkového lymfómu u pacientov liečených infliximabom, z ktorých sa prevažná väčšina prípadov vyskytovala pri Crohnovej chorobe a ulceróznej kolitíde a väčšina z pacientov boli dospievajúci alebo mladí dospelí muži (pozri časť 4.4).

Zlyhávajúce srdce

V štúdii II. fázy zameranej na vyhodnotenie účinku infliximabu pri CHF sa pozorovala vyššia incidencia mortality spôsobenej zhoršením zlyhávania srdca u pacientov liečených infliximabom, zvlášť u tých, ktorí boli liečení dávkou vyššou ako 10 mg/kg (t. j. dvojnásobkom maximálnej schválenej dávky). V tejto štúdii bolo 150 pacientov s CHF triedy NYHA III - IV (ejekčná frakcia ľavej komory ≤ 35 %) liečených 3 infúziami infliximabu v dávke 5 mg/kg, 10 mg/kg alebo placebom počas 6 týždňov. V 38. týždni zomrelo 9 zo 101 pacientov liečených infliximabom (2 pri dávke 5 mg/kg a 7 pri dávke 10 mg/kg) oproti jednému úmrtiu medzi 49 pacientmi v skupine s placebom.

Po uvedení lieku na trh sa u pacientov používajúcich infliximab zaznamenali hlásenia zhoršenia srdcového zlyhávania, s identifikovateľnými precipitačnými faktormi a bez nich. Po uvedení lieku na trh sa tiež hlásilo novo vzniknuté zlyhávajúce srdce, vrátane zlyhávania srdca u pacientov bez známeho už existujúceho kardiovaskulárneho ochorenia. Niektorí pacienti mali menej ako 50 rokov.

Hepatobiliárne udalosti

V klinických štúdiách sa pozorovali mierne až stredné zvýšenia ALT a AST u pacientov, ktorí dostávali infliximab, bez progresie do ťažkého poškodenia pečene. Pozorovali sa zvýšené hladiny ALT ≥ 5 x horná hranica normálu (HHN) (pozri tabuľku 2). Zvýšenia aminotransferáz sa pozorovali (ALT častejšie ako AST) častejšie u pacientov, ktorí dostávali infliximab, ako v kontrolnej skupine, keď sa infliximab podával v monoterapii, ako aj keď sa použil v kombinácii s inými imunosupresívnymi látkami. Väčšina abnormalít aminotransferáz bola prechodná, avšak u malého počtu pacientov trvalo zvýšenie dlhšie. Vo všeobecnosti boli pacienti, u ktorých sa objavili zvýšenia ALT a AST, asymptomatickí a tieto abnormality sa zmiernili alebo vymizli tak pri pokračovaní alebo po prerušení podávania infliximabu, ako aj po modifikácii súbežnej liečby. Počas sledovania po uvedení na trh sa u pacientov dostávajúcich infliximab hlásili prípady žltacký a hepatitídy, niektoré s črtami autoimunitnej hepatitídy (pozri časť 4.4).

Tabuľka 2
Podiel pacientov v klinických štúdiách so zvýšenou aktivitou ALT

Indikácia	Počet pacientov ³		Medián trvania sledovania (týždne) ⁴		≥ 3 x HHN		≥ 5 x HHN	
	placebo	infiximab	placebo	infiximab	placebo	infiximab	placebo	infiximab
Reumatoidná artritída ¹	375	1 087	58,1	58,3	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Crohnova choroba ²	324	1 034	53,7	54,0	2,2 %	4,9 %	0,0 %	1,5 %
Crohnova choroba v pediatrickej populácii	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4 %	N/A	1,5 %
Ulcerózna kolitída	242	482	30,1	30,8	1,2 %	2,5 %	0,4 %	0,6 %
Ulcerózna kolitída v pediatrickej populácii	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7 %	N/A	1,7 %
Ankylozujúca spondylitída	76	275	24,1	101,9	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %
Psoriatická artritída	98	191	18,1	39,1	0,0 %	6,8 %	0,0 %	2,1 %
Plaková psoriáza	281	1 175	16,1	50,1	0,4 %	7,7 %	0,0 %	3,4 %

¹ Pacienti v skupine s placebom dostávali metotrexát, zatiaľ čo pacienti liečení infiximabom dostávali oba lieky, infiximab aj metotrexát.

² Pacienti v skupine s placebom v dvoch štúdiách Crohnovej choroby fázy III dostali na začiatku štúdie úvodnú dávku 5 mg/kg infiximabu a počas udržiavacej fázy boli nastavení na placebo. Pacienti randomizovaní do skupiny s placebom v udržiavacej fáze s následným prechodom na infiximab sú v rámci analýzy ALT zaradení do skupiny liečenej infiximabom. V skúšaní Crohnovej choroby fázy IIb dostali pacienti v skupine s placebom AZA 2,5 mg/kg/deň ako aktívnu kontrolu navyše k placebovým infúziám infiximabu.

³ Počet pacientov, u ktorých sa hodnotili hladiny ALT.

⁴ Medián trvania sledovania liečených pacientov.

Antinukleárne protilátky (antinuclear antibodies = ANA)/Protilátky proti dvojvláknovej DNA (anti-double-stranded DNA = dsDNA)

V klinických štúdiách sa približne u polovice pacientov liečených infiximabom, ktorí mali pred začatím liečby negatívne ANA, vyvinula pozitívna ANA počas štúdie, v porovnaní s približne pätinou pacientov dostávajúcich placebo. Protilátky anti-dsDNA sa novo detegovali u približne 17 % pacientov liečených infiximabom v porovnaní s 0 % pacientov dostávajúcich placebo. Pri poslednom hodnotení 57 % pacientov liečených infiximabom zostalo anti-dsDNA pozitívnych. Hlásenia lupusu a lupusu podobných syndrémov však zostávajú menej časté (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Pacienti s juvenilnou reumatoidnou artritídou

Infiximab sa skúmal v klinickej štúdii u 120 pacientov (vek v rozmedzí 4 – 17 rokov) s aktívnou juvenilnou reumatoidnou artritídou napriek metotrexátu. Pacienti dostávali 3 mg/kg infiximabu v 3-dávkovom indukčnom režime (týždne 0, 2, 6) alebo 6 mg/kg infiximabu v 3-dávkovom indukčnom režime (týždne 14, 16, 20) s následnou udržiavacou liečbou každých 8 týždňov v kombinácii s metotrexátom.

Reakcie na infúziu

Reakcie na infúziu sa objavili u 35 % pacientov s juvenilnou reumatoidnou artritídou, ktorí dostávali 3 mg/kg, oproti 17,5 % u pacientov, ktorí dostávali 6 mg/kg. V skupine s infliximabom v dávke 3 mg/kg sa závažná reakcia na infúziu zaznamenala u 4 zo 60 pacientov a 3 pacienti hlásili možnú anafylaktickú reakciu (z toho 2 boli medzi závažnými reakciami na infúziu). V skupine s dávkou 6 mg/kg sa závažná reakcia na infúziu zaznamenala u 2 z 57 pacientov, jedna z toho bola možná anafylaktická reakcia (pozri časť 4.4).

Imunogenita

Protilátky proti infliximabu sa vytvorili u 38 % pacientov liečených dávkou 3 mg/kg v porovnaní s 12 % pacientov s dávkou 6 mg/kg. Titre protilátok boli nápadne vyššie v skupine s dávkou 3 mg/kg oproti skupine so 6 mg/kg.

Infekcie

Infekcie sa objavili u 68 % (41/60) detí, ktoré dostávali 3 mg/kg počas 52 týždňov, u 65 % (37/57) detí, ktoré dostávali 6 mg/kg počas 38 týždňov, a u 47 % (28/60) detí, ktoré dostávali placebo počas 14 týždňov (pozri časť 4.4).

Pediatrickí pacienti s Crohnovou chorobou

Nasledujúce nežiaduce reakcie sa hlásili častejšie u pediatrických pacientov s Crohnovou chorobou (pozri časť 5.1) ako u dospelých pacientov s Crohnovou chorobou: anémia (10,7 %), krv v stolici (9,7 %), leukopénia (8,7 %), sčervenanie (8,7 %), vírusová infekcia (7,8 %), neutropénia (6,8 %), bakteriálna infekcia (5,8 %) a alergická reakcia v dýchacej sústave (5,8 %). Navyše sa hlásila zlomenina kosti (6,8 %), avšak príčinná súvislosť nebola dokázaná. Ďalšie špecifické oblasti sú rozvedené nižšie.

Reakcie súvisiace s infúziou

V pediatrickej štúdii Crohnovej choroby zaznamenalo 1 alebo viac reakcií na infúziu 17,5 % randomizovaných pacientov. Nezaznamenali sa závažné reakcie na infúziu a u 2 osôb sa v pediatrickej štúdii Crohnovej choroby objavili nezávažné anafylaktické reakcie.

Imunogenita

U 3 (2,9 %) pediatrických pacientov sa objavili protilátky proti infliximabu.

Infekcie

V pediatrickej štúdii Crohnovej choroby sa infekcie hlásili u 56,3 % randomizovaných osôb liečených infliximabom. Infekcie sa hlásili častejšie u osôb, ktoré dostávali infúzie každých 8 týždňov, ako u tých, ktoré dostávali infúzie každých 12 týždňov (73,6 % oproti 38,0 %); závažné infekcie sa pritom hlásili u 3 osôb, ktoré dostávali v rámci udržiavacej liečby infúzie každých 8 týždňov, a u 4 osôb, ktoré dostávali infúzie každých 12 týždňov. Najčastejšie hlásené infekcie boli infekcia horných dýchacích ciest a faryngitída a najčastejšie hlásená závažná infekcia bol absces. Hlásili sa tri prípady zápalu pľúc (1 závažný) a 2 prípady herpesu zoster (obidva nezávažné).

Pediatrickí pacienti s ulceróznou kolitídou

Celkovo boli nežiaduce reakcie hlásené v skúšaní ulceróznej kolitídy v pediatrickej populácii a v štúdiách ulceróznej kolitídy u dospelých vo všeobecnosti zhodné. V skúšaní ulceróznej kolitídy u pediatrickej populácie boli najčastejšími nežiaducimi reakciami infekcia horných dýchacích ciest, faryngitída, bolesť brucha, horúčka a bolesť hlavy. Najčastejšou nežiaducou udalosťou bolo zhoršenie

ulceróznej kolitídy, ktorého výskyt bol vyšší u pacientov s režimom dávkovania každých 12 týždňov oproti pacientom s režimom dávkovania každých 8 týždňov.

Reakcie súvisiace s infúziou

Celkovo 8 (13,3 %) zo 60 liečených pacientov zaznamenalo jednu alebo viac reakcií na infúziu, z toho 4 z 22 (18,2 %) v skupine s udržiavacou liečbou každých 8 týždňov a 3 z 23 (13,0 %) v skupine s udržiavacou liečbou každých 12 týždňov. Nehlásili sa žiadne závažné reakcie na infúziu. Všetky reakcie na infúziu boli miernej až stredne závažnej intenzity.

Imunogenita

U 4 (7,7 %) pacientov sa počas 54. týždňa zistili protilátky proti infliximabu.

Infekcie

V skúšaní ulceróznej kolitídy u pediatrickej populácie sa hlásili infekcie u 31 (51,7 %) zo 60 liečených pacientov a 22 (36,7 %) vyžadovalo perorálnu alebo parenterálnu antimikrobiálnu liečbu. V skúšaní ulceróznej kolitídy u pediatrickej populácie bol podiel pacientov s infekciami podobný ako v pediatrickej štúdii Crohnovej choroby, ale vyšší ako podiel pacientov v štúdiách ulceróznej kolitídy u dospelých. Celkový výskyt infekcií v skúšaní ulceróznej kolitídy u pediatrickej populácie bol 13/22 (59 %) v skupine s udržiavacou liečbou každých 8 týždňov a 14/23 (60,9 %) v skupine s udržiavacou liečbou každých 12 týždňov. Najčastejšie hlásenými infekciami dýchacej sústavy boli infekcia horných dýchacích ciest (7/60 [12 %]) a faryngitída (5/60 [8 %]). Závažné infekcie sa hlásili u 12 % (7/60) zo všetkých liečených pacientov.

V tejto štúdii bolo viac pacientov vo vekovej skupine 12 až 17 rokov (45/60 [75,0 %]) ako vo vekovej skupine 6 až 11 rokov (15/60 [25,0 %]). I keď je počet pacientov v každej podskupine veľmi malý na vyvodenie definitívnych záverov o vplyve veku na výskyt nežiaducich udalostí, v mladšej vekovej skupine bol vyšší podiel pacientov so závažnými nežiaducimi udalosťami a prerušením liečby kvôli nežiaducim udalostiam ako v staršej vekovej skupine. Aj keď podiel pacientov s infekciami bol tiež vyšší v mladšej vekovej skupine, podiely pacientov so závažnými infekciami boli podobné v oboch vekových skupinách. Celkové podiely nežiaducich udalostí a reakcií na infúziu boli pre vekové skupiny 6 až 11 ročných a 12 až 17 ročných podobné.

Skúsenosti po uvedení lieku na trh

Závažné nežiaduce reakcie hlásené spontánne po uvedení infliximabu na trh v pediatrickej populácii zahŕňali malignity vrátane hepatosplenického T-bunkového lymfómu, prechodné abnormality pečeneových enzýmov, lupusu podobný syndróm a pozitívne autoprotilátky (pozri časti 4.4 a 4.8).

Ďalšie informácie o osobitných skupinách

Staršie osoby

V klinických štúdiách reumatoidnej artritídy bol výskyt závažných infekcií u pacientov liečených infliximabom a metotrexátom vyšší u pacientov vo veku 65 rokov a starších (11,3 %) ako u pacientov mladších ako 65 rokov (4,6 %). U pacientov liečených samotným metotrexátom bol výskyt závažných infekcií 5,2 % u pacientov vo veku 65 rokov a starších v porovnaní s 2,7 % u pacientov mladších ako 65 rokov (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania. Boli podané jednorazové dávky až do 20 mg/kg bez toxických účinkov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, inhibítory tumor nekrotizujúceho alfa faktora (TNF $_{\alpha}$), ATC kód: L04AB02.

Zessly je podobný biologický liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanizmus účinku

Infliximab je chimérická ľudsko-myšia monoklonálna protilátka, ktorá sa s vysokou afinitou viaže rovnako na rozpustnú, ako aj na transmembránovú formu TNF $_{\alpha}$, neviaže sa však na lymfotoxín α (TNF $_{\beta}$).

Farmakodynamické účinky

Infliximab inhibuje funkčnú aktivitu TNF $_{\alpha}$ v mnohých typoch *in vitro* biologických testov. Infliximab zabránil ochoreniu u transgénnych myší, u ktorých sa rozvíja polyartritída ako výsledok konštitučnej expresie ľudského TNF $_{\alpha}$, a ak sa im podal po vzniku ochorenia, umožnil hojenie erodovaných kĺbov. *In vivo* infliximab rýchlo tvorí stabilné komplexy s ľudským TNF $_{\alpha}$, čo je proces paralelný so stratou biologickej aktivity TNF $_{\alpha}$.

V kĺboch pacientov s reumatoidnou artritídou sa našli zvýšené koncentrácie TNF $_{\alpha}$, ktoré korelovali so zvýšenou aktivitou ochorenia. Pri reumatoidnej artritíde liečba infliximabom redukovala infiltráciu zápalových buniek do zapálených oblastí kĺbu, ako aj expresiu molekúl sprostredkujúcich bunkovú adhéziu, chemoatrakciu a degradáciu tkaniva. Po liečbe infliximabom pacienti vykazovali, oproti stavu pred liečbou, znížené hladiny sérového interleukínu 6 (IL-6), C-reaktívneho proteínu (CRP) a zvýšenie hladín hemoglobínu u pacientov s reumatoidnou artritídou so zníženou hladinou hemoglobínu. Navyše lymfocyty periférnej krvi nevykazovali, oproti bunkám od neliečených pacientov, významný pokles ich počtu alebo zníženie proliferatívnych odpovedí na *in vitro* mitogénnu stimuláciu. U pacientov so psoriázou viedla liečba infliximabom k zníženiu epidermálneho zápalu a normalizácii diferenciácie keratinocytov v psoriatických plakoch. V prípade psoriatickej artritídy redukovala krátka liečba infliximabom počet T-buniek a krvných ciev v synovii a psoriatickej koži.

Histologické vyhodnotenie biopsií hrubého čreva, získaných pred liečbou a 4 týždne po podaní infliximabu, ukázali podstatnú redukciu detegovateľného TNF $_{\alpha}$. Liečba pacientov s Crohnovou chorobou infliximabom bola tiež spojená s podstatným znížením bežne zvýšeného sérového zápalového markera, CRP. U pacientov liečených infliximabom boli celkové počty periférnych bielych krviniek len málo ovplyvnené, i keď zmeny počtov lymfocytov, monocytov a neutrofilov vykazovali posuny smerom k normálnym hodnotám. Mononukleárne bunky periférnej krvi (peripheral blood mononuclear cells = PBMC) pacientov liečených infliximabom vykazovali v porovnaní s neliečenými pacientmi nezmenšenú proliferatívnu odpoveď na podnety a po liečbe infliximabom sa nepozorovali podstatné zmeny v produkcii cytokínov stimulovaných PBMC. Analýza mononukleárných buniek z lamina propria, získaných biopsiou črevnej sliznice, ukázala, že liečba infliximabom zapríčinila redukciu počtu buniek schopných exprimovať TNF $_{\alpha}$ a interferón γ . Ďalšie histologické štúdie priniesli dôkaz, že liečba infliximabom redukuje infiltráciu postihnutých oblastí čreva zápalovými bunkami a prítomnosť zápalových markerov na týchto miestach. U pacientov liečených infliximabom sa v endoskopických štúdiách črevnej sliznice potvrdili prejavy hojenia sliznice.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Reumatoidná artritída u dospelých

Účinnosť infliximabu sa hodnotila v dvoch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, pívotných klinických štúdiách. V oboch štúdiách bolo povolené súčasné užívanie stálych dávok kyseliny listovej, perorálnych kortikosteroidov (≤ 10 mg/deň) a/alebo nesteroidových protizápalových liekov (non-steroidal antiinflammatory drugs, NSAID).

Primárnymi koncovými ukazovateľmi boli redukcia prejavov a príznakov, hodnotené kritériami Amerického kolégia reumatológie (American College of Rheumatology, ACR20 pre štúdiu 1 (opisovanú nižšie), medzné ACR-N pre štúdiu 2 (opisovanú nižšie)), prevencia štrukturálneho poškodenia kĺbu a zlepšenie fyzickej funkcie. Redukcia prejavov a príznakov bola definovaná ako najmenej 20 % zlepšenie (ACR20) počtu tak citlivých, ako aj opuchnutých kĺbov, a zlepšenie v 3 z nasledujúcich 5 kritérií: (1) celkové vyhodnotenie hodnotiacim, (2) celkové vyhodnotenie pacientom, (3) miera funkčnosti/zneschopenia, (4) vizuálna analógová stupnica bolesti a (5) rýchlosť sedimentácie erytrocytov alebo C-reaktívny proteín. ACR-N používa rovnaké kritériá ako ACR20, počítané tak, že sa zoberie vždy najnižšie percentuálne zlepšenie v počte opuchnutých kĺbov, počte citlivých kĺbov a mediáne zostávajúcich 5 zložiek ACR odpovede. Štrukturálne poškodenie kĺbov (erózie a zúženie kĺbovej štrbiny) na rukách aj na chodidlách, bolo merané zmenou celkového skóre (0 - 440) podľa Sharpa modifikovaného van der Heijdeovou oproti stavu pred liečbou. Na meranie priemernej zmeny skóre fyzických funkcií pacienta v čase oproti stavu pred liečbou sa používal dotazník na posudzovanie zdravia (Health Assessment Questionnaire – HAQ; stupnica 0 - 3).

Štúdia 1 hodnotila odpovede v placebom kontrolovanej štúdii po 30, 54 a 102 týždňoch u 428 pacientov s reumatoidnou artritídou aktívnou napriek liečbe metotrexátom. Približne 50 % pacientov bolo vo funkčnej triede III. Pacienti dostávali placebo, 3 mg/kg alebo 10 mg/kg infliximabu v týždni 0, 2 a 6 a potom každé 4 alebo každých 8 týždňov. Všetci pacienti boli na stálych dávkach metotrexátu (medián 15 mg/týždeň) počas 6 mesiacov pred zaradením do štúdie a zostali na stabilných dávkach počas celej štúdie.

Výsledky z 54. týždňa (ACR20, celkové skóre podľa Sharpa modifikované van der Heijdeovou a HAQ) sú uvedené v tabuľke 3. Vyššie stupne klinickej odpovede (ACR50 a ACR70) sa pozorovali u všetkých skupín s infliximabom v 30. a 54. týždni oproti samotnému metotrexátu.

Redukcia stupňa progresie štrukturálneho poškodenia kĺbov (erózie a zúženie kĺbovej štrbiny) sa pozorovala vo všetkých skupinách s infliximabom po 54 týždňoch (tabuľka 3).

Účinky pozorované v 54. týždni sa udržali počas 102 týždňov. Vzhľadom na počet vyradení z liečby, nie je možné definovať veľkosť rozdielu účinku medzi skupinami s infliximabom a samotným metotrexátom.

Tabuľka 3
Účinky na ACR20, štrukturálne poškodenie kĺbu a fyzickú funkciu v 54. týždni, štúdia 1

	Kontrola ^a	infiximab ^b				
		3 mg/kg každých 8 týždňov	3 mg/kg každé 4 týždne	10 mg/kg každých 8 týždňov	10 mg/kg každé 4 týždne	Infiximab celkovo ^b
Pacienti s ACR20 odpoveďou/ vyhodnotení pacienti (%) ^c	15/88 (17 %)	36/86 (42 %)	41/86 (48 %)	51/87 (59 %)	48/81 (59 %)	176/340 (52 %)
Celkové skóre ^d (skóre podľa Sharpa modifikované van der Heijdeovou)						
Zmena oproti stavu pred liečbou (priemer ± SD ^e)	7,0 ± 10,3	1,3 ± 6,0	1,6 ± 8,5	0,2 ± 3,6	-0,7 ± 3,8	0,6 ± 5,9
Medián ^c (Medzikvartilný rozsah)	4,0 (0,5;9,7)	0,5 (-1,5;3,0)	0,1 (-2,5;3,0)	0,5 (-1,5;2,0)	-0,5 (-3,0;1,5)	0,0 (-1,8;2,0)
Pacienti bez poškodenia/ vyhodnotení pacienti (%) ^c	13/64 (20 %)	34/71 (48 %)	35/71 (49 %)	37/77 (48 %)	44/66 (67 %)	150/285 (53 %)
HAQ zmena oproti stavu pred liečbou v čase ^e (vyhodnotené pacientmi)	87	86	85	87	81	339
Priemer ± SD ^c	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

- ^a Kontrola = všetci pacienti mali aktívnu reumatoidnú artritídu napriek stálym dávkam metotrexátu počas 6 mesiacov pred zaradením a zostali na stálych dávkach počas celej štúdie. Povolené bolo súčasné používanie perorálnych kortikosteroidov (≤ 10 mg/deň) a/alebo NSAID a bol suplementovaný folát.
- ^b všetky podávané dávky infiximabu v kombinácii s metotrexátom a folátom, niektorí s kortikosteroidmi a/alebo NSAID.
- ^c $p < 0,001$; pre každú skupinu s infiximabom oproti kontrole.
- ^d väčšie hodnoty indikujú väčšie poškodenie kĺbu.
- ^e HAQ = dotazník na posudzovanie zdravia; väčšie hodnoty indikujú menšie zneschopnenie.

Štúdia 2 hodnotila odpovede po 54 týždňoch u 1 004 predtým metotrexátom neliečených pacientov s včasnou (trvanie ochorenia ≤ 3 roky, medián 0,6 roka) aktívnou reumatoidnou artritídou (medián počtu opuchnutých kĺbov 19 a citlivých kĺbov 31). Všetci pacienti dostávali metotrexát (optimalizovaný na 20 mg/týždeň v 8. týždni) a buď placebo, 3 mg/kg, alebo 6 mg/kg infiximabu v týždni 0, 2 a 6 a potom každých 8 týždňov. Výsledky z 54. týždňa sú uvedené v tabuľke 4.

Po 54 týždňoch liečby, stanovené podľa podielu pacientov, ktorí dosiahli odpovede ACR20, 50 a 70, viedli obidve dávky infiximabu + metotrexátu k štatisticky významnému väčšiemu zlepšeniu prejavov a príznakov, v porovnaní s metotrexátom samotným.

V štúdiu 2 sa u viac ako 90 % pacientov robili aspoň 2 hodnotiteľné RTG vyšetrenia. Po 30 a 54 týždňoch sa v skupinách s infiximabom + metotrexátom pozorovala redukcia stupňa progresie štrukturálneho poškodenia, v porovnaní so samotným metotrexátom.

Tabuľka 4
Účinky na ACR-N, štrukturálne poškodenie kĺbu a fyzickú funkciu v 54. týždni, štúdia 2

	Placebo + MTX	Infliximab + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	Kombinovane
Randomizovaní pacienti	282	359	363	722
Percento ACR zlepšenia				
Priemer $\pm$ SD ^a	24,8 $\pm$ 59,7	37,3 $\pm$ 52,8	42,0 $\pm$ 47,3	39,6 $\pm$ 50,1
Zmena celkového skóre podľa Sharpa modifikované van der Heijdeovou oproti stavu pred liečbou ^b				
Priemer $\pm$ SD ^a	3,70 $\pm$ 9,61	0,42 $\pm$ 5,82	0,51 $\pm$ 5,55	0,46 $\pm$ 5,68
Medián	0,43	0,00	0,00	0,00
Priemerné zlepšenie HAQ oproti stavu pred liečbou v čase od 30. do 54. týždňa ^c				
priemer $\pm$ SD ^d	0,68 $\pm$ 0,63	0,80 $\pm$ 0,65	0,88 $\pm$ 0,65	0,84 $\pm$ 0,65

^a $p < 0,001$; pre každú skupinu liečenú infliximabom oproti kontrole.

^b väčšie hodnoty ukazujú na väčšie poškodenie kĺbu.

^c HAQ = dotazník na posudzovanie zdravia; väčšie hodnoty indikujú menšie zneschopnenie.

^d $p = 0,030$ pre liečebnú skupinu 3 mg/kg a $p < 0,001$ pre liečebnú skupinu 6 mg/kg oproti placebo + MTX.

Údaje podporujúce titrovanie dávky pri reumatoidnej artritíde pochádzajú zo štúdie 1, štúdie 2 a štúdie 3. Štúdia 3 bola randomizovaná, multicentrická, dvojito zaslepená štúdia bezpečnosti s 3 paralelnými skupinami. V jednej zo skupín štúdie (skupina 2, $n = 329$) bolo u pacientov, u ktorých sa nedosiahla adekvátna odpoveď, povolené titrovať dávku s postupným zvyšovaním o 1,5 mg/kg od 3 mg/kg až do 9 mg/kg. Väčšina (67 %) týchto pacientov titráciu dávky nepotrebovala. Z pacientov, u ktorých bola titrácia dávky potrebná, dosiahlo klinickú odpoveď 80 % pacientov a väčšina (64 %) si vyžadovala iba jedno zvýšenie o 1,5 mg/kg.

Crohnova choroba u dospelých

Indukčná liečba stredne ťažkej až ťažkej aktívnej Crohnovej choroby

Účinnosť liečby jednorazovou dávkou infliximabu sa hodnotila u 108 pacientov s aktívnou Crohnovou chorobou (Index aktivity Crohnovej choroby (Crohn's Disease Activity Index = CDAI) $\geq 220 \leq 400$) v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej a odpoveď na dávku zisťujúcej klinickej štúdii. Z týchto 108 pacientov bolo 27 liečených odporúčanou dávkou infliximabu 5 mg/kg. Všetci pacienti vykázali neadekvátnu odpoveď na predchádzajúce konvenčné liečby. V štúdii bolo povolené súčasné používanie stálych dávok konvenčných terapií a 92 % pacientov pokračovalo v používaní týchto terapií.

Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov s klinickou odpoveďou, ktorá bola definovaná ako zníženie CDAI o ≥ 70 bodov oproti stavu pred liečbou počas 4-týždňového hodnotenia, a to bez zvýšeného použitia liekov alebo vykonania chirurgického zákroku pre Crohnovu chorobu. Pacienti, ktorí v 4. týždni odpovedali na liečbu, boli sledovaní do 12. týždňa. Sekundárne koncové ukazovatele zahŕňali podiel pacientov v klinickej remisii v 4. týždni (CDAI < 150) a dlhodobú klinickú odpoveď.

V 4. týždni po podaní jednorazovej dávky dosiahlo klinickú odpoveď 22/27 (81 %) pacientov liečených infliximabom dávkou 5 mg/kg oproti 4/25 (16 %) pacientov dostávajúcich placebo ($p < 0,001$). Taktiež v 4. týždni dosiahlo klinickú remisiu (CDAI < 150) 13/27 (48 %) pacientov liečených infliximabom oproti 1/25 (4 %) pacientov dostávajúcich placebo. Odpoveď na liečbu sa pozorovala do 2 týždňov, maximálna odpoveď sa dosiahla v 4. týždni. Pri poslednom sledovaní v 12. týždni 13/27 (48 %) pacientov liečených infliximabom stále odpovedalo na liečbu.

Udržiavacia liečba stredne ťažkej až ťažkej aktívnej Crohnovej choroby u dospelých

Účinnosť opakovaných infúzií infliximabu sa skúmala v 1-ročnej klinickej štúdií (štúdia 4). Celkovo 573 pacientov so stredne závažnou až závažnou aktívnou Crohnovou chorobou ($\text{CDAI} \geq 220 \leq 400$) dostalo jednorazovú infúziu s dávkou 5 mg/kg v týždni 0. 178 z 580 zaradených pacientov (30,7 %) bolo definovaných, že majú závažné ochorenie (CDAI skóre > 300 a súbežne užívali kortikosteroid a/alebo imunosupresívum), čo zodpovedá populácii definovanej v indikácii (pozri časť 4.1). V 2. týždni sa u všetkých pacientov hodnotila klinická odpoveď a boli randomizovaní do jednej z 3 liečebných skupín; skupina v udržiavacej fáze s placebom, skupina s udržiavacou liečbou dávkou 5 mg/kg a skupina s udržiavacou liečbou dávkou 10 mg/kg. Všetky 3 skupiny dostali opakované infúzie v týždňoch 2 a 6 a potom každých 8 týždňov.

Z 573 randomizovaných pacientov dosiahlo klinickú odpoveď v 2. týždni 335 (58 %). Títo pacienti boli klasifikovaní ako odpovedajúci v 2. týždni a boli zaradení do primárnej analýzy (pozri tabuľku 5). Medzi pacientmi klasifikovanými ako neodpovedajúci v 2. týždni bolo 32 % (26/81) v skupine v udržiavacej fáze s placebom a 42 % (68/163) v skupine s infliximabom, ktorí dosiahli klinickú odpoveď v 6. týždni. Potom nebol žiaden rozdiel medzi skupinami v počte neskoro odpovedajúcich.

Súbežné primárne koncové ukazovatele boli pomer pacientov s klinickou remisiou ($\text{CDAI} < 150$) v 30. týždni a čas do straty odpovede počas 54. týždňov. Zníženie dávky kortikosteroidov bolo umožnené po 6. týždni.

Tabuľka 5
Účinky na odpoveď a mieru remisie u pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou, údaje zo štúdie 4 (odpovedajúci v 2. týždni)

	Štúdia 4 (odpovedajúci v 2. týždni) % pacientov		
	udržiavacia fáza s placebom (n = 110)	udržiavacia liečba infliximabom 5 mg/kg (n = 113) (p hodnota)	udržiavacia liečba infliximabom 10 mg/kg (n = 112) (p hodnota)
Medián času straty odpovede počas 54. týždňov	19 týždňov	38 týždňov (0,002)	> 54 týždňov (< 0,001)
30. týždeň			
Klinická odpoveď ^a	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Klinická remisia	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Remisia bez steroidov	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
54. týždeň			
Klinická odpoveď ^a	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Klinická remisia	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Pretrvávajúca remisia bez steroidov ^b	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

^a Redukcia $\text{CDAI} \geq 25$ % a ≥ 70 bodov.

^b $\text{CDAI} < 150$ v 30. a 54. týždni a bez podávania kortikosteroidov 3 mesiace pred 54. týždňom v skupine pacientov, ktorí na začiatku dostávali kortikosteroidy.

Na začiatku 14. týždňa bolo pacientom, ktorí odpovedali na liečbu, no následne stratili ich klinický prospech umožnené prekročiť dávku infliximabu 5 mg/kg vyššie ako bola dávka, do ktorej boli pôvodne randomizovaní. Osemdesiatdeväť percent (50/56) pacientov, ktorí stratili klinickú odpoveď na udržiavaciu liečbu infliximabom 5 mg/kg po 14. týždni odpovedali na liečbu 10 mg/kg infliximabu.

Zlepšenia v ukazovateľoch kvality života, zníženie hospitalizácií spojených s ochorením a používanie kortikosteroidov sa pozorovali v 30. a 54. týždni v skupinách s udržiavacou liečbou infliximabom v porovnaní so skupinou v udržiavacej fáze s placebom.

Infliximab s AZA alebo bez AZA sa hodnotil v randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii s aktívnym komparátorom u 508 dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou Crohnovou chorobou ($\text{CDAI} \geq 220 \leq 450$), ktorí sa pred tým neliečili biologickými liekmi a imunosupresívami a mali medián trvania choroby 2,3 rokov. Na začiatku dostávalo 27,4 % pacientov systémové kortikosteroidy, 14,2 % pacientov dostávalo budezonid a 54,3 % pacientov dostávalo 5-ASA liečivá. Pacienti boli randomizovaní do skupín s AZA v monoterapii, infliximabom v monoterapii alebo infliximabom a AZA v kombinovanej liečbe. Infliximab sa podával v dávke 5 mg/kg v týždňoch 0, 2, 6 a potom každých 8 týždňov. AZA sa podával v dávke 2,5 mg/kg denne.

Primárnym koncovým ukazovateľom štúdie bola klinická remisia bez kortikosteroidov v 26. týždni definovaná ako pacienti v klinickej remisii ($\text{CDAI} < 150$), ktorí počas najmenej 3 týždňov neužívali perorálne systémové kortikosteroidy (prednizón alebo ekvivalent) alebo budezonid v dávke > 6 mg/deň. Výsledky pozri v tabuľke 6. Podiel pacientov s hojením sliznice v 26. týždni bol signifikantne vyšší v skupinách s infliximabom a AZA v kombinácii (43,9 %, $p < 0,001$) a s infliximabom v monoterapii (30,1 %, $p = 0,023$) v porovnaní so skupinou AZA v monoterapii (16,5 %).

Tabuľka 6
Percento pacientov s Crohnovou chorobou, ktorí dosiahli klinickú remisiu bez kortikosteroidov v 26. týždni

	AZA monoterapia	Infliximab monoterapia	Infliximab + AZA kombinovaná liečba
26. týždeň			
Všetci randomizovaní pacienti	30,0 % (51/170)	44,4 % (75/169) ($p = 0,006$)*	56,8 % (96/169) ($p < 0,001$)*

* hodnoty p predstavujú jednotlivé liečebné skupiny s infliximabom oproti AZA v monoterapii.

Podobné trendy v dosahovaní klinickej remisie bez kortikosteroidov sa pozorovali v 50. týždni. Okrem toho sa pri infliximabe pozorovala zlepšená kvalita života meraná pomocou IBDQ.

Indukčná liečba fistulizujúcej, aktívnej Crohnovej choroby

Účinnosť liečby sa hodnotila v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii u 94 pacientov s fistulizujúcou Crohnovou chorobou, ktorí mali fistuly najmenej v trvaní 3 mesiace. Tridsaťjeden z týchto pacientov bolo liečených 5 mg/kg infliximabu. Približne 93 % z týchto pacientov predtým dostalo antibiotickú alebo imunosupresívnu liečbu.

Bolo povolené súčasné užívanie stálych dávok konvenčných terapií a 83 % pacientov pokračovalo v užívaní najmenej jednej z týchto terapií. Pacienti dostali tri dávky buď placeba, alebo infliximabu v 0., 2. a 6. týždni. Pacienti boli sledovaní až 26 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov s klinickou odpoveďou, ktorá bola definovaná ako zníženie počtu fistúl drénujúcich po jemnom stlačení o ≥ 50 % oproti ich počtu pred liečbou, prinajmenšom pri dvoch po sebe nasledujúcich kontrolách (intervaly medzi kontrolami boli 4 týždne), pričom nesmeli dôjsť k nárastu používania liekov alebo k chirurgickému zákroku pre Crohnovu chorobu.

Klinickú odpoveď dosiahlo šesťdesiatosem percent (21/31) pacientov liečených infliximabom dávkovacím režimom 5 mg/kg oproti 26 % (8/31) pacientov dostávajúcich placebo ($p = 0,002$). Medián času do nástupu odpovede bol v skupine liečenej infliximabom 2 týždne. Medián času pretrvávania odpovede bol 12 týždňov. Navyše u 55 % pacientov liečených infliximabom sa dosiahlo uzatvorenie všetkých fistúl v porovnaní s 13 % pacientov dostávajúcich placebo ($p = 0,001$).

Udržiavacia liečba fistulizujúcej, aktívnej Crohnovej choroby

Účinnosť opakovaných infúzií infliximabu u pacientov s fistulizujúcou Crohnovou chorobou sa skúmala v 1-ročnej klinickej štúdii (klinická štúdia 5). Celkovo 306 pacientov dostalo 3 dávky infliximabu 5 mg/kg v 0., 2. a 6. týždni. Pred začatím liečby malo 87 % pacientov perianálnu fistulu, 14 % pacientov abdominálnu fistulu, 9 % rektovaginálnu fistulu. Medián CDAI skóre bol 180. V 14. týždni sa hodnotila klinická odpoveď 282 pacientov a boli randomizovaní buď do skupiny s placebom, alebo do skupiny s 5 mg/kg infliximabu každých 8 týždňov počas 46 týždňov.

U pacientov, ktorí 14. týždeň odpovedali na liečbu (195/282), sa hodnotil primárny koncový ukazovateľ, čo bol čas od randomizácie po stratu odpovede (pozri tabuľku 7). Zníženie dávky kortikosteroidov bolo umožnené po 6. týždni.

Tabuľka 7
Účinky na rýchlosť reakcie u pacientov s fistulizujúcou Crohnovou chorobou, údaje zo štúdie 5 (odpovedajúci v 14. týždni)

	Štúdia 5 (odpovedajúci v 14. týždni)		
	udržiavacia fáza s placebom (n = 99)	udržiavacia liečba infliximabom (5 mg/kg) (n = 96)	p-hodnota
Medián času straty odpovede počas 54 týždňov	14 týždňov	> 40 týždňov	< 0,001
54. týždeň			
Odpoveď fistuly (%) ^a	23,5	46,2	0,001
Celková odpoveď fistuly (%) ^b	19,4	36,3	0,009

^a ≥ 50 % zníženie počtu drenáží fistúl počas obdobia ≥ 4 týždňov od začiatku liečby.

^b Bez prítomnosti akýchkoľvek drenáží fistúl.

Na začiatku 22. týždňa mohli pacienti, ktorí spočiatku odpovedali na liečbu a následne stratili odpoveď, prejsť na aktívne opakovanie liečby každých 8 týždňov s dávkou infliximabu o 5 mg/kg vyššou ako bola dávka, do ktorej boli pôvodne randomizovaní. Medzi pacientmi v skupine s infliximabom 5 mg/kg, ktorí prešli na inú dávku, pretože stratili odpoveď fistuly po 22. týždni, bolo 57 % (12/21) odpovedajúcich na opakovanú liečbu infliximabom 10 mg/kg každých 8 týždňov.

V podiele pacientov s pretrvávajúcim uzatváraním všetkých fistúl počas 54 týždňov, v príznakoch, ako sú proktalgia, abscesy a infekcie močového traktu, alebo v počte novo vytvorených fistúl počas liečby sa nezaznamenal významný rozdiel medzi placebom a infliximabom.

Udržiavacia liečba infliximabom každých 8 týždňov významne znížila hospitalizácie spojené s ochorením a chirurgické zákroky v porovnaní s placebom. Ďalej sa pozorovalo znížené používanie kortikosteroidov a zlepšenie kvality života.

Ulcerózna kolitída u dospelých

Bezpečnosť a účinnosť infliximabu sa hodnotili v dvoch (štúdie 6 a 7) randomizovaných dvojito zaslepených placebom kontrolovaných klinických štúdiách u dospelých pacientov so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou (Mayo skóre 6 až 12, subscore podľa endoskopického vyšetrenia ≥ 2), ktorí adekvátne neodpovedali na konvenčné liečby [perorálne kortikosteroidy, aminosalicyláty a/alebo imunomodulátory (6-MP, AZA)]. Povolená bola súbežná liečba perorálnymi aminosalicylátmi, kortikosteroidmi a/alebo imunomodulátormi v stabilných dávkach. Pacienti v oboch štúdiách boli randomizovaní buď do skupiny s placebom alebo na liečbu 5 mg/kg infliximabu alebo 10 mg/kg infliximabu a to v týždňoch 0, 2, 6, 14 a 22 a v štúdii 6 v týždňoch 30, 38 a 46. Po 8. týždni bolo povolené znížiť dávku kortikosteroidov.

Tabuľka 8

Vplyvy na klinickú odpoveď u dospelých pacientov so stredne závažnou až závažnou aktívnou ulceróznou kolitídou, klinickú remisiu a hojenie sliznice v 8. a 30. týždni. Kombinované údaje zo štúdií 6 a 7

	Placebo	Infliximab		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Kombinovaná
Randomizované osoby	244	242	242	484
Percento osôb s klinickou odpoveďou a pretrvávajúcou klinickou odpoveďou				
Klinická odpoveď v 8. týždni ^a	33,2 %	66,9 %	65,3 %	66,1 %
Klinická odpoveď v 30. týždni ^a	27,9 %	49,6 %	55,4 %	52,5 %
Pretrvávajúca odpoveď (klinická odpoveď v oboch, 8. a 30. týždni) ^a	19,3 %	45,0 %	49,6 %	47,3 %
Percento osôb v klinickej remisii a pretrvávajúcej remisii				
Klinická remisia v 8. týždni ^a	10,2 %	36,4 %	29,8 %	33,1 %
Klinická remisia v 30. týždni ^a	13,1 %	29,8 %	36,4 %	33,1 %
Pretrvávajúca remisia (v remisii v oboch, 8. a 30. týždni) ^a	5,3 %	19,0 %	24,4 %	21,7 %
Percento osôb, u ktorých došlo k hojeniu sliznice				
Hojenie sliznice v 8. týždni ^a	32,4 %	61,2 %	60,3 %	60,7 %
Hojenie sliznice v 30. týždni ^a	27,5 %	48,3 %	52,9 %	50,6 %

^a $p < 0,001$, pre každú liečebnú skupinu s infliximabom oproti placebo.

Účinnosť infliximabu počas 54 týždňov sa hodnotila v štúdiu 6. V 54. týždni dosiahlo klinickú odpoveď 44,9 % pacientov v kombinovanej liečebnej skupine s infliximabom v porovnaní s 19,8 % v liečebnej skupine s placebom ($p < 0,001$). Klinická remisia a hojenie sliznice v 54. týždni sa objavili u vyššieho podielu pacientov v kombinovanej liečebnej skupine s infliximabom ako v liečebnej skupine s placebom (34,6 % oproti 16,5 %; $p < 0,001$ a 46,1 % oproti 18,2 %; $p < 0,001$). Podiel pacientov s pretrvávajúcou odpoveďou a v pretrvávajúcej remisii v 54. týždni bol vyšší v skupine s kombinovanou liečbou s infliximabom ako v skupine dostávajúcej placebo (37,9 % oproti 14,0 %; $p < 0,001$, respektíve 20,2 % oproti 6,6 %; $p < 0,001$).

U väčšej časti pacientov v skupine s kombinovanou liečbou s infliximabom bolo možné vysadiť podávanie kortikosteroidov počas pretrvávania klinickej remisie v porovnaní so skupinou dostávajúcou placebo tak v 30. týždni (22,3 % oproti 7,2 %, $p < 0,001$, zlúčené údaje zo štúdie 6 a štúdie 7), ako aj v 54. týždni (21,0 % oproti 8,9 %, $p = 0,022$, údaje zo štúdie 6).

Analýza zlúčených údajov zo štúdie 6 a štúdie 7 a ich predĺžení, analyzovaná od začiatku do 54. týždňa, ukázala zníženie počtu hospitalizácií súvisiacich s ulceróznou kolitídou a chirurgických výkonov pri liečbe infliximabom. Počet hospitalizácií súvisiacich s ulceróznou kolitídou bol signifikantne nižší v skupine liečenej 5 a 10 mg/kg infliximabu oproti skupine s placebom (priemerný počet hospitalizácií na 100 osoborokov: 21 a 19 oproti 40 v skupine s placebom; $p = 0,019$, respektíve $p = 0,007$). Počet chirurgických výkonov súvisiacich s ulceróznou kolitídou bol tiež nižší v skupine liečenej 5 a 10 mg/kg infliximabu než v skupine s placebom (priemerný počet chirurgických výkonov na 100 osoborokov: 22 a 19 oproti 34; $p = 0,145$, respektíve $p = 0,022$).

Podiel osôb, ktoré absolvovali kolektómiu v akomkoľvek čase v priebehu 54 týždňov po prvej infúzii skúšanej látky, sa zhromaždil a zlúčil zo štúdie 6 a štúdie 7 a ich predĺžení. Menej osôb absolvovalo kolektómiu v skupine s 5 mg/kg infliximabu (28/242 alebo 11,6 % [N.S.]) a v skupine s 10 mg/kg infliximabu (18/242 alebo 7,4 % [$p = 0,011$]) než v skupine s placebom (36/244; 14,8 %).

Znížená incidencia kolektómie sa tiež zistila v inej randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu s hospitalizovanými pacientmi ($n = 45$) so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou, ktorí nereagovali na intravenózne kortikosteroidy a ktorí preto mali vyššie riziko kolektómie. Signifikantne menej kolektómií sa vyskytlo počas 3 mesiacov štúdie s infúziou u pacientov, ktorí

dostali jednorazovú dávku 5 mg/kg infliximabu v porovnaní s pacientmi, ktorí dostali placebo (29,2 % oproti 66,7 %, $p = 0,017$).

V štúdií 6 a štúdií 7 infliximab zlepšoval kvalitu života, čo sa potvrdilo štatisticky významným zlepšením v pre ochorenie špecifickom meradle, IBDQ a zlepšením v prieskume pomocou generického 36-položkového krátkého formuláru SF-36.

Ankylozujúca spondylitída u dospelých

Účinnosť a bezpečnosť infliximabu sa skúmali v dvoch multicentrických, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách 8 a 9 u pacientov s aktívnou ankylozujúcou spondylitídou (skóre Bathovho indexu aktivity ankylozujúcej spondylitídy [BASDAI] ≥ 4 a bolesť chrbtice ≥ 4 v škále 1 -10).

V prvej štúdií (štúdia 8), ktorá mala 3 mesiace dvojito zaslepenú fázu, dostávalo 70 pacientov buď 5 mg/kg infliximabu alebo placebo, a to v týždňoch 0, 2 a 6 (v každej skupine bolo 35 pacientov). V 12. týždni boli pacienti, ktorí dostávali placebo, preradení na 5 mg/kg infliximabu každých 6 týždňov až do 54. týždňa. Po prvom roku štúdie pokračovalo 53 pacientov v nezaslepenom predĺžení až do 102. týždňa.

V druhej klinickej štúdií (štúdia 9) bolo randomizovaných 279 pacientov, ktorí dostávali buď placebo (Skupina 1, $n = 78$) alebo 5 mg/kg infliximabu (Skupina 2, $n = 201$) a to v týždňoch 0, 2 a 6 a každých 6 týždňov až do 24. týždňa. Potom všetky osoby pokračovali infliximabom každých 6 týždňov až do 96. týždňa. Skupina 1 dostávala 5 mg/kg infliximabu. V Skupine 2 sa začalo infúziou v 36. týždni, pacienti, ktorí mali BASDAI ≥ 3 pri dvoch po sebe nasledujúcich návštevách, potom dostávali 7,5 mg/kg infliximabu každých 6 týždňov až do 96. týždňa.

V druhej klinickej štúdií (štúdia 9) sa pozorovalo zlepšenie prejavov a príznakov už v 2. týždni. V 24. týždni bol počet osôb, ktoré dosiahli ASAS 20 v skupine s placebom 15/78 (19 %) a 123/201 (61 %) v skupine s 5 mg/kg infliximabu ($p < 0,001$). Z 2.skupiny 95 osôb pokračovalo s 5 mg/kg každých 6 týždňov. Po 102 týždňoch bolo 80 osôb ešte stále liečených infliximabom, z ktorých 71 (89 %) dosiahlo ASAS 20.

V prvej štúdií (štúdia 8) sa tiež pozorovalo zlepšenie prejavov a príznakov už v 2. týždni. V 12. týždni bol počet osôb, ktoré dosiahli BASDAI 50 v skupine s placebom 3/35 (9 %) a 20/35 (57 %) v skupine s 5 mg/kg ($p < 0,01$). 53 osôb pokračovalo s 5 mg/kg každých 6 týždňov. Po 102 týždňoch bolo 49 pacientov ešte stále liečených infliximabom, z ktorých 30 (61 %) dosiahlo BASDAI 50.

V oboch štúdiách sa tiež významne zlepšili fyzické funkcie a kvalita života, hodnotené pomocou BASFI a fyzickou zložkou skóre SF-36.

Psoriatická artritída u dospelých

Účinnosť a bezpečnosť sa hodnotili v dvoch multicentrických, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách u pacientov s psoriatickou artritídou (štúdie 10 a 11).

V prvej klinickej štúdií (štúdia 10) sa účinnosť a bezpečnosť infliximabu skúmali u 104 pacientov s aktívnou polyartikulárnou psoriatickou artritídou. Počas 16-týždňovej dvojito zaslepenej fázy pacienti dostávali v týždni 0, 2, 6 a 14 buď 5 mg/kg infliximabu alebo placebo (52 pacientov v každej skupine). Počínajúc 16. týždňom prešli pacienti, ktorí dostávali placebo, na infliximab a následne dostávali všetci pacienti až do 46. týždňa 5 mg/kg infliximabu každých 8 týždňov. Po prvom roku štúdie pokračovalo 78 pacientov v otvorenom predĺžení do 98. týždňa.

V druhej klinickej štúdií (štúdia 11) sa účinnosť a bezpečnosť infliximabu skúmali u 200 pacientov s aktívnou psoriatickou artritídou (≥ 5 opuchnutých kĺbov a ≥ 5 bolestivých kĺbov). Štyridsaťšesť percent pacientov pokračovalo v stabilnej dávke metotrexátu (≤ 25 mg/týždeň). Počas 24-týždňovej dvojito zaslepenej fázy dostávali pacienti buď infliximab v dávke 5 mg/kg, alebo placebo

v 0., 2., 6., 14. a 22. týždni (100 pacientov v každej skupine). V 16. týždni bolo 47 pacientov zo skupiny s placebom, ktorí dosiahli < 10 %-né zlepšenie oboch, počtu opuchnutých aj bolestivých kĺbov, oproti počiatočnému stavu priradených na indukčnú liečbu infliximabom (predčasný únik – „early escape“). V 24. týždni všetci pacienti dostávajúci placebo prešli na indukčnú liečbu infliximabom. Všetci pacienti pokračovali v dávkovaní do 46. týždňa.

Kľúčové výsledky účinnosti zo štúdie 10 a štúdie 11 u pacientov s aktívnou psoriatickou artritídou sú uvedené v tabuľke 9:

Tabuľka 9
Účinok na ACR a PASI u pacientov s aktívnou psoriatickou artritídou, údaje zo štúdie 10 a štúdie 11

	Štúdia 10			Štúdia 11*		
	Placebo (16. týždeň)	Infliximab (16. týždeň)	Infliximab (98. týždeň)	Placebo (24. týždeň)	Infliximab (24. týždeň)	Infliximab (54. týždeň)
Randomizovaní pacienti	52	52	N/A ^a	100	100	100
ACR odpoveď (% pacientov)						
počet	52	52	78	100	100	100
ACR20 odpoveď**	5 (10 %)	34 (65 %)	48 (62 %)	16 (16 %)	54 (54 %)	53 (53 %)
ACR50 odpoveď**	0 (0 %)	24 (46 %)	35 (45 %)	4 (4 %)	41 (41 %)	33 (33 %)
ACR70 odpoveď**	0 (0 %)	15 (29 %)	27 (35 %)	2 (2 %)	27 (27 %)	20 (20 %)
PASI odpoveď (% pacientov) ^b						
počet				87	83	82
PASI 75 odpoveď**				1 (1 %)	50 (60 %)	40 (48,8 %)

* ITT-analýza, v ktorej boli pacienti s chýbajúcimi údajmi započítaní ako neodpovedajúci.

^a Údaje z 98. týždňa v štúdii 10 zahŕňali pacientov z kombinovanej skupiny, priradených z placeba a liečených infliximabom, ktorí vstúpili do otvoreného predĺženia.

^b pacienti s počiatočným PASI $\geq 2,5$ v štúdii 10 a pacienti s počiatočným psoriatickým postihnutím kože BSA ≥ 3 % v štúdii 11.

** Štúdia 10 nezahŕňala odpoveď PASI 75 pre nízky počet pacientov; $p < 0,001$ pre infliximab oproti placebu v 24. týždni v štúdii 11.

V štúdii 10 a štúdii 11 u pacientov s aktívnou psoriatickou artritídou sa klinická odpoveď pozorovala už v 2. týždni a udržala sa až do 98. týždňa a 54. týždňa. Účinnosť sa demonštrovala so súbežným použitím metotrexátu alebo bez neho. U pacientov liečených infliximabom sa pozorovalo zníženie parametrov charakteristík periférnej aktivity psoriatickej artritídy (ako je počet opuchnutých kĺbov, počet bolestivých/citlivých kĺbov, daktilitída a prítomnosť entezopatie).

V štúdii 11 sa hodnotili röntgenografické zmeny. Röntgenové snímky rúk a chodidiel sa zozbierali na začiatku liečby, v 24. a 54. týždni. Liečba infliximabom znížila pomer progresie periférneho poškodenia kĺbov v porovnaní s placebom v 24. týždni, primárny koncový ukazovateľ sa hodnotil ako zmena od začiatku liečby v celkovom modifikovanom vdH-S skóre (priemer $\pm$ SD skóre bolo $0,82 \pm 2,62$ v placebo skupine v porovnaní s $-0,70 \pm 2,53$ v skupine s infliximabom; $p < 0,001$). V skupine s infliximabom sa priemerná zmena v celkovom modifikovanom vdH-S skóre udržala pod 0 v časovom bode 54. týždňa.

Infliximabom liečení pacienti vykazovali významné zlepšenie telesných funkcií, hodnotených HAQ. Významné zlepšenie kvality života súvisiacej so zdravím v štúdii 11 sa demonštrovalo vo fyzickej aj psychickej zložke sumárneho skóre SF-36.

Psoriáza u dospelých

Účinnosť infliximabu sa hodnotila v dvoch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách 12 a 13. Pacienti v oboch štúdiách mali plakovú psoriázu (plocha povrchu tela [Body Surface Area, BSA] ≥ 10 % a skóre indexu plochy postihnutia a závažnosti psoriázy [Psoriasis Area and Severity Index, PASI] ≥ 12). Primárnym koncovým ukazovateľom v oboch štúdiách bolo percento pacientov, ktorí v 10. týždni dosiahli ≥ 75 % zlepšenie PASI oproti stavu pred začiatkom liečby.

Štúdia 12 hodnotila účinnosť infliximabu v indukčnej liečbe u 249 pacientov s plakovou psoriázou, ktorí predtým dostávali PUVA alebo systémovú liečbu. Pacienti dostávali infúzie infliximabu v dávke 3 alebo 5 mg/kg alebo placebo v týždňoch 0, 2 a 6. Pacienti s PGA skóre ≥ 3 mohli v 26. týždni dostať ďalšiu infúziu s rovnakou liečbou.

V štúdiu 12 u pacientov s plakovou psoriázou bol podiel pacientov, ktorí v 10. týždni dosiahli PASI 75, 71,7 % v skupine s infliximabom v dávke 3 mg/kg; 87,9 % v skupine s infliximabom v dávke 5 mg/kg a 5,9 % v skupine s placebom ($p < 0,001$). V 26. týždni, dvadsať týždňov po poslednej indukčnej dávke, dosiahlo PASI 75 30 % pacientov v skupine s dávkou 5 mg/kg a 13,8 % pacientov v skupine s dávkou 3 mg/kg. V období medzi 6. a 26. týždňom sa príznaky psoriázy postupne vracali s mediánom času do relapsu choroby > 20 týždňov. Nepozoroval sa rebound fenomén.

Štúdia 13 hodnotila účinnosť infliximabu v indukčnej a udržiavacej liečbe u 378 pacientov s plakovou psoriázou. Pacienti dostávali infúzie infliximabu v dávke 5 mg/kg alebo placebo v týždňoch 0, 2 a 6, po ktorých nasledovala udržiavacia liečba každých 8 týždňov až do 22. týždňa v skupine s placebom a až do 46. týždňa v skupine s infliximabom. V 24. týždni prešla skupina s placebom na indukčnú liečbu infliximabom (5 mg/kg) s následnou udržiavacou liečbou infliximabom (5 mg/kg). Psoriáza nechtovej sa hodnotila pomocou indexu závažnosti nechtovej psoriázy (Nail Psoriasis Severity Index, NAPSI). Predchádzajúcu liečbu PUVA, metotrexátom, cyklosporínom alebo acitretínom dostalo 71,4 % pacientov, i keď neboli bezpodmienečne voči tejto liečbe rezistentní. Kľúčové výsledky sú uvedené v tabuľke 10. U osôb liečených infliximabom bola významná odpoveď PASI 50 viditeľná pri prvej návšteve (týždeň 2) a odpoveď PASI 75 pri druhej návšteve (týždeň 6). Účinnosť bola v podskupine pacientov vystavených predchádzajúcim systémovým terapiám a v celkovej populácii štúdie podobná.

Tabuľka 10

Súhrn PASI odpovede, PGA odpovede a percento pacientov, u ktorých došlo k vyčisteniu všetkých nechtovej, v týždňoch 10, 24 a 50. Štúdia 13

	Placebo → Infliximab 5 mg/kg (v 24. týždni)	Infliximab 5 mg/kg
10. týždeň		
N	77	301
≥ 90 % zlepšenie	1 (1,3 %)	172 (57,1 %) ^a
≥ 75 % zlepšenie	2 (2,6 %)	242 (80,4 %) ^a
≥ 50 % zlepšenie	6 (7,8 %)	274 (91,0 %)
PGA vymiznuté (0) alebo minimálne (1)	3 (3,9 %)	242 (82,9 %) ^{ab}
PGA vymiznuté (0), minimálne (1) alebo mierne (2)	14 (18,2 %)	275 (94,2 %) ^{ab}
24. týždeň		
N	77	276
≥ 90 % zlepšenie	1 (1,3 %)	161 (58,3 %) ^a
≥ 75 % zlepšenie	3 (3,9 %)	227 (82,2 %) ^a
≥ 50 % zlepšenie	5 (6,5 %)	248 (89,9 %)
PGA vymiznuté (0) alebo minimálne (1)	2 (2,6 %)	203 (73,6 %) ^a
PGA vymiznuté (0), minimálne (1) alebo mierne (2)	15 (19,5 %)	246 (89,1 %) ^a

50. týždeň		
N	68	281
≥ 90 % zlepšenie	34 (50,0 %)	127 (45,2 %)
≥ 75 % zlepšenie	52 (76,5 %)	170 (60,5 %)
≥ 50 % zlepšenie	61 (89,7 %)	193 (68,7 %)
PGA vymiznuté (0) alebo minimálne (1)	46 (67,6 %)	149 (53,0 %)
PGA vymiznuté (0), minimálne (1) alebo mierne (2)	59 (86,8 %)	189 (67,3 %)
Vyčistené všetky nechty^c		
10. týždeň	1/65 (1,5 %)	16/235 (6,8 %)
24. týždeň	3/65 (4,6 %)	58/223 (26,0 %)
50. týždeň	27/64 (42,2 %)	92/226 (40,7 %)

^a $p < 0,001$; pre každú liečebnú skupinu s infliximabom oproti kontrole.

^b $n = 292$.

^c Podkladom analýzy boli osoby, ktoré mali na začiatku liečby psoriázu nechtov (81,8 % osôb). Priemerné skóre NPSI na začiatku liečby bolo 4,6 v skupine s infliximabom a 4,3 v skupine s placebom.

Signifikantné zlepšenie oproti stavu na začiatku liečby sa ukázalo v DLQI ($p < 0,001$) a vo fyzickej a psychickej zložke skóre SF 36 ($p < 0,001$ pre obe porovnania).

Pediatrická populácia

Crohnova choroba v pediatrickej populácii (6 až 17 rokov)

V pediatrickej štúdií 14 Crohnovej choroby dostalo 112 pacientov (vo veku od 6 do 17 rokov, medián veku 13,0 rokov) so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou Crohnovou chorobou (medián pediatrickej CDAI 40) a s neadekvátnou odpoveďou na konvenčnú terapiu infliximab 5 mg/kg v týždňoch 0, 2 a 6. Všetci pacienti museli byť nastavení na stabilnú dávku 6-MP, AZA alebo MTX (35 % dostávalo na začiatku aj kortikosteroidy). Pacienti, ktorí na základe zhodnotenia skúšajúceho v 10. týždni dosiahli klinickú odpoveď, boli randomizovaní na udržiavaciu liečbu infliximabom 5 mg/kg, a to buď každých 8 týždňov alebo každých 12 týždňov. Ak došlo počas udržiavacej liečby ku strate odpovede, bol povolený prechod na režim s vyššou dávkou (10 mg/kg) a/alebo kratším intervalom medzi dávkami (každých 8 týždňov). Tridsaťdva (32) hodnotiteľných pediatrických pacientov prešlo na nový režim (9 osôb zo skupiny s udržiavacou liečbou s podávaním každých 8 týždňov a 23 osôb zo skupiny s udržiavacou liečbou s podávaním každých 12 týždňov). U dvadsiatichštyroch z týchto pacientov (75,0 %) sa po prestupe znovu dosiahla klinická odpoveď.

Podiel osôb s klinickou odpoveďou v 10. týždni bol 88,4 % (99/112). Podiel osôb v klinickej remisii v 10. týždni bol 58,9 % (66/112).

V 30. týždni bol podiel osôb v klinickej remisii vyšší v skupine s udržiavacou liečbou každých 8 týždňov (59,6 %, 31/52) ako v skupine s udržiavacou liečbou s podávaním každých 12 týždňov (35,3 %, 18/51; $p = 0,013$). V 54. týždni boli hodnoty nasledovné: 55,8 % (29/52) v skupine s udržiavacou liečbou s podávaním každých 8 týždňov a 23,5 % (12/51) s udržiavacou liečbou pri podávaní každých 12 týždňov ($p < 0,001$). Údaje o fistulách sa odvodili zo skóre PCDAI. V kombinovaných skupinách udržiavacej liečby každých 8 týždňov a každých 12 týždňov dosiahlo z 22 osôb s fistulami na začiatku liečby úplnú odpoveď, čo sa týka fistúl, 63,6 % (14/22) osôb v 10. týždni; 59,1 % (13/22) osôb v 30. týždni a 68,2 % (15/22) osôb v 54. týždni.

Okrem toho sa pri porovnaní so stavom na začiatku pozorovalo štatisticky a klinicky významné zlepšenie kvality života a výšky, a tiež výrazné zníženie používania kortikosteroidov.

Ulcerózna kolitída v pediatrickej populácii (6 až 17 rokov)

Bezpečnosť a účinnosť infliximabu sa hodnotili v multicentrickej randomizovanej nezaslepenej klinickej štúdií s paralelnými skupinami 15 u 60 pediatrických pacientov vo veku 6 až 17 rokov

(medián veku 14,5 roka) so stredne ťažkou až ťažkou aktívnou ulceróznou kolitídou (skóre 6 až 12 podľa Maya, subskóre podľa endoskopického vyšetrenia ≥ 2), u ktorých nedošlo k adekvátnej odpovedi na konvenčnú liečbu. Na začiatku dostávalo 53 % pacientov imunomodulačnú liečbu (6-MP, AZA a/alebo MTX) a 62 % pacientov dostávalo kortikosteroidy. Ukončenie podávania imunomodulátorov a zníženie dávky kortikosteroidov bolo povolené po 0. týždni.

Všetci pacienti dostali indukčný režim 5 mg/kg infliximabu v 0., 2. a 6. týždni. Pacienti, ktorí neodpovedali na infliximab v 8. týždni ($n = 15$), nedostali ďalšie lieky a vrátili sa späť do následného sledovania bezpečnosti. V 8. týždni bolo randomizovaných 45 pacientov a v rámci udržiavacej liečby dostávali 5 mg/kg každých 8 týždňov alebo každých 12 týždňov.

Podiel pacientov s klinickou odpoveďou v 8. týždni bol 73,3 % (44/60). Klinická odpoveď v 8. týždni bola podobná u tých, ktorí dostali na začiatku súbežnú liečbu imunomodulátormi a u pacientov bez imunomodulačnej liečby. Klinická remisia bola podľa skóre indexu aktivity ulceróznej kolitídy v pediatrickej populácii (Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index, PUCAI) v 8. týždni 33,3 % (17/51).

V 54. týždni bol podiel osôb v klinickej remisii, hodnotenej podľa skóre PUCAI, 38 % (8/21) v skupine s udržiavacou liečbou každých 8 týždňov a 18 % (4/22) v skupine s udržiavacou liečbou každých 12 týždňov. U pacientov dostávajúcich kortikosteroidy na začiatku liečby bol v 54. týždni podiel pacientov v remisii a bez kortikosteroidov 38 % (5/13) v skupine s udržiavacou liečbou každých 8 týždňov a 0 % (0/13) v skupine s udržiavacou liečbou každých 12 týždňov.

V tejto štúdii bolo viac pacientov vo vekovej skupine 12 až 17 rokov (45/60) ako vo vekovej skupine 6 až 11 rokov (15/60). Aj keď je počet pacientov v každej podskupine veľmi malý na vyvodenie definitívnych záverov o vplyve veku, v mladšej vekovej skupine bolo viac pacientov so zvýšením dávky alebo s prerušením liečby z dôvodu nedostatočnej účinnosti.

Iné indikácie v pediatrickej populácii

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim infliximab vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe reumatoidnej artritídy, juvenilnej idiopatickej artritídy, psoriatickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, psoriázy a Crohnovej choroby (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Jednorazové intravenózne infúzie infliximabu v dávkach 1, 3, 5, 10 alebo 20 mg/kg viedli k dávkovo úmerným zvýšeniam maximálnej sérovej koncentrácie (C_{max}) a plochy pod časovou krivkou koncentrácie (AUC). Distribučný objem v rovnovážnom stave (medián V_d 3,0 až 4,1 litrov) bol nezávislý od podanej dávky, čo ukazuje, že infliximab sa distribuuje prevažne v cievnom kompartmente. Nebola pozorovaná časová závislosť farmakokinetiky. Cesty eliminácie infliximabu neboli charakterizované. V moči nebol detegovaný nezmenený infliximab. Nepozorovali sa veľké rozdiely hodnôt klírensu alebo distribučného objemu súvisiace s vekom alebo hmotnosťou pacientov s reumatoidnou artritídou. Farmakokinetika infliximabu sa neskúmala u starších pacientov. Nerobili sa štúdie s pacientmi s ochorením pečene alebo obličiek.

Pri jednorazových dávkach 3, 5 alebo 10 mg/kg boli mediány hodnôt C_{max} 77, 118 a 277 mikrogramov/ml. Medián terminálneho polčasu bol pri týchto dávkach v rozsahu 8 až 9,5 dní. Po odporúčanej jednorazovej dávke 5 mg/kg pri Crohnovej chorobe a pri udržiavacej dávke 3 mg/kg každých 8 týždňov pri reumatoidnej artritíde mohol byť u väčšiny pacientov infliximab detegovaný v sére najmenej počas 8 týždňov.

Opakované podávanie infliximabu (5 mg/kg v 0., 2. a 6. týždni pacientom s fistulizujúcou Crohnovou chorobou, 3 alebo 10 mg/kg každé 4 alebo každých 8 týždňov pacientom s reumatoidnou artritídou) viedlo k ľahkej akumulácii infliximabu v sére po druhej dávke. Nepozorovala sa žiadna ďalšia

klinicky významná akumulácia. U väčšiny pacientov s fistulizujúcou Crohnovou chorobou bol infliximab detegovaný v sére 12 týždňov (rozsah 4 – 28 týždňov) po podaní režimu.

Pediatrická populácia

Farmakokinetická analýza populácie na základe údajov získaných od pacientov s ulceróznou kolitídou (N = 60), Crohnovou chorobou (N = 112), juvenilnou reumatoidnou artritídou (N = 117) a Kawasakiho chorobou (N = 16) s celkovým vekovým rozmedzím od 2 mesiacov do 17 rokov naznačila, že expozícia infliximabu bola nelineárne závislá od telesnej hmotnosti. Po podaní 5 mg/kg infliximabu každých 8 týždňov bol predpokladaný medián expozície infliximabu v rovnovážnom stave (plocha pod časovou krivkou koncentrácie v rovnovážnom stave, AUC_{ss}) u pediatrických pacientov vo veku 6 rokov až 17 rokov približne o 20 % nižší ako predpokladaný medián v rovnovážnom stave u dospelých. U pediatrických pacientov vo veku 2 roky až do menej ako 6 rokov bol predpokladaný medián AUC_{ss} o približne 40 % nižší ako u dospelých, hoci počet pacientov podporujúcich tento odhad je limitovaný.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Infliximab nereaguje skrížene s TNF α iných živočíšnych druhov okrem ľudí a šimpanzov. Preto sú bežné predklinické údaje o bezpečnosti infliximabu obmedzené. Štúdia vývojovej toxicity vykonaná na myšiach za použitia analogickej protilátky, ktorá selektívne inhibuje funkčnú aktivitu myšieho TNF α , nepreukázala toxicitu pre matku, embryotoxicitu ani teratogenitu. V štúdii fertility a všeobecnej reprodukčnej funkcie bol počet gravidných myší po podaní tej istej analogickej protilátky znížený. Nevie sa, či to bolo spôsobené účinkom na samce a/alebo na samice. V 6-mesačnej štúdii toxicity po opakovanom podaní na myšiach s použitím rovnakej analogickej protilátky proti myšiemu TNF α sa u niektorých liečených samcov pozorovali kryštalické usadeniny na puzdre šošovky. U pacientov neboli robené žiadne špecifické oftalmologické vyšetrenia, aby sa skúmala relevantnosť tohto nálezu pre ľudí.

Nevykonal sa dlhodobé štúdie, za účelom vyhodnotenia karcinogénneho potenciálu infliximabu. Štúdie na myšiach s deficienciou TNF α nepreukázali zvýšenie tumorov, keď boli takéto myši vystavené známym iniciátorom a/alebo promótorom tumorov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sukcinát disodný, hexahydrát
kyselina jantárová
sacharóza
polysorbát 80 (E 433)

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Pred rekonštitúciou

4 roky pri 2 °C – 8 °C.

Zessly sa môže uchovávať pri teplotách do maximálne 30 °C počas jedného 6-mesačného obdobia, nesmie však presiahnuť pôvodný dátum expirácie. Nový dátum expirácie sa musí napísať na škatuľu. Po vybratí z chladničky sa Zessly nesmie vrátiť späť do chladničky.

Po rekonštitúcii

Bola preukázaná chemická a fyzikálna stabilita počas používania rekonštituovaného roztoku 24 hodín pri 2 °C – 30 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť čo najskôr, ale počas 3 hodín po rekonštitúcii a zriedení. Ak sa nepoužije okamžite, čas a podmienky uchovávaní počas používania a pred vlastným použitím sú zodpovednosťou používateľa a táto doba nemá byť dlhšia ako 24 hodín pri 2 °C – 8 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Podmienky na uchovávanie do 30 °C pred rekonštitúciou lieku, pozri časť 6.3.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená injekčná liekovka typu 1 s gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom, chránená plastovým viečkom.

Zessly je dostupný v baleniach obsahujúcich 1, 2, 3, 4 alebo 5 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

1. Vypočítajte dávku a potrebný počet injekčných liekoviek Zessly. Každá injekčná liekovka Zessly obsahuje 100 mg infliximabu. Vypočítajte celkový potrebný objem rekonštituovaného roztoku Zessly.
2. Za aseptických podmienok rekonštituujte obsah každej injekčnej liekovky Zessly s 10 ml vody na injekcie za použitia striekačky s ihlou kalibru 21 (0,8 mm) alebo menšou. Odstráňte vyklápací kryt z injekčnej liekovky a jej vrch utrite tampónom namočeným v 70 % alkohole. Vpichnete injekčnú ihlu do injekčnej liekovky cez stred gumenej zátky a prúd vody na injekcie nasmerujte na sklenenú stenu injekčnej liekovky. Otáčaním injekčnej liekovky jemne rozvírte roztok, aby sa lyofilizovaný prášok rozpustil. Vyhnite sa dlhodobému alebo veľmi silnému miešaniu. Injekčnou liekovkou NETRASTE. Spenenie roztoku pri rekonštitúcii nie je nezvyčajné. Rekonštituovaný roztok nechajte 5 minút stáť. Skontrolujte, či je roztok bezfarebný až bledohnedý a opaleskujúci. Pretože infliximab je bielkovina, môže sa v roztoku vytvoriť niekoľko málo jemných priesvitných častíc. Roztok nepoužite, ak sú v ňom nepriesvitné častice, má zmenenú farbu alebo sú v ňom iné cudzie častice.
3. Zriedte celý objem dávky rekonštituovaného roztoku Zessly 9 mg/ml (0,9 %) injekčným roztokom chloridu sodného na 250 ml. Rekonštituovaný roztok Zessly neriedte žiadnym iným rozpúšťadlom. Riedenie sa môže uskutočniť tak, že z 250 ml sklenenej fľaše alebo infúzneho vaku 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného odoberiete rovnaký objem, ako je objem rekonštituovaného roztoku Zessly. Potom pomaly pridajte celý objem rekonštituovaného roztoku Zessly do 250 ml infúznej fľaše alebo vaku. Jemne premiešajte. Ak sa po rekonštitúcii a zriedení uchováva v chladničke, infúzny roztok sa musí pred krokom 4 (podanie infúzie) nechať dosiahnuť izbovú teplotu 25 °C počas 3 hodín.
4. Infúzny roztok nepodávajte kratšie, než je odporúčané trvanie infúzie (pozri časť 4.2). Použite len infúznú súpravu vybavenú prietokovým, sterilným, nepyrogénnym, bielkoviny málo viažucim filtrom (veľkosť pórov 1,2 mikrometrov alebo menej). Keďže infúzny roztok neobsahuje konzervačné látky, odporúča sa začať ho podávať čo najskôr a počas 3 hodín po rekonštitúcii a zriedení. Ak sa rekonštitúcia a riedenie vykonalo za aseptických podmienok,

môže sa infúzny roztok Zessly použiť počas 24 hodín, ak sa uchováva pri 2 °C – 8 °C. Akúkoľvek nepoužitú časť infúzneho roztoku neuchovávajte na ďalšie použitie.

5. Skúšky fyzikálnej a biochemickej kompatibility na vyhodnotenie súčasného podávania Zessly s inými látkami sa nevykonali. Neinfundujte Zessly jednou intravenóznou linkou spolu s inými látkami.
6. Zessly pred podaním vizuálne skontrolujte, či neobsahuje pevné častice alebo či jeho farba nie je zmenená. Roztok nepoužite, ak ste si všimli nepriehľadné častice, zmenu farby alebo cudzie častice.
7. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. mája 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. novembra 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
RAKÚSKO

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1526 Ľubľana
SLOVINSKO

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Edukčný program pozostáva z karty s pripomienkami pre pacienta, ktorú má mať pri sebe pacient. Karta má slúžiť ako pripomienka na zaznamenávanie dátumov a výsledkov špecifických vyšetrení a takisto aby uľahčila pacientom zdieľanie osobitných informácií o prebiehajúcej liečbe so zdravotníkmi (healthcare professionals, HCP), ktorí ich ošetrujú.

Karta s pripomienkami pre pacienta má obsahovať nasledujúce kľúčové správy:

- pripomienku pre pacientov, aby ukázali kartu s pripomienkami pre pacienta každému HCP, ktorý ich ošetruje, vrátane prípadov núdze a informáciu pre HCP, že pacient používa Zessly,
- pokyn, že sa má zaznamenať názov lieku a číslo šarže,
- zabezpečenie toho, aby sa zaznamenal typ, dátum a výsledok vyšetrení na TBC,
- že liečba Zessly môže zvýšiť riziko závažných infekcií/sepsy, oportúnnych infekcií, tuberkulózy, reaktivácie hepatitídy B a prielomovej infekcie BCG u dojčiat, ktoré boli vystavené infliximabu *in utero* alebo počas dojčenia, a kedy vyhľadať lekársku pomoc,
- kontaktné údaje predpisujúceho lekára.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Zessly 100 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu
infliximab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg infliximabu.
Po rekonštitúcii obsahuje každý ml 10 mg infliximabu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: sukcinát disodný hexahydrát, kyselina jantárová, sacharóza, polysorbát 80 (E 433).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na prípravu infúzneho koncentrátu

1 injekčná liekovka 100 mg
2 injekčné liekovky 100 mg
3 injekčné liekovky 100 mg
4 injekčné liekovky 100 mg
5 injekčných liekoviek 100 mg

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Intravenózne použitie.
Pred použitím zried'te.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

EXP, ak nebol v chladničke _____

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.

Môže sa uchovávať pri izbovej teplote (do 30 °C) počas jedného 6-mesačného obdobia, nesmie však presiahnuť pôvodný dátum expirácie.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakúsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/18/1280/001 1 injekčná liekovka 100 mg
EU/1/18/1280/002 2 injekčné liekovky 100 mg
EU/1/18/1280/003 3 injekčné liekovky 100 mg
EU/1/18/1280/004 4 injekčné liekovky 100 mg
EU/1/18/1280/005 5 injekčných liekoviek 100 mg

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Zessly 100 mg prášok na koncentrát
infliximab
len i.v. podanie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Intravenózne použitie po rozpustení a zriedení.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

100 mg

6. INÉ

Zessly infliximab KARTA S PRIPOMIENKAMI PRE PACIENTA Meno pacienta: Meno lekára: Telefónne číslo lekára: Táto karta s pripomienkami pre pacienta obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, o ktorých potrebujete vedieť pred a počas liečby Zessly. Túto kartu ukážte každému lekárovi, ktorý sa podieľa na vašej liečbe. Predtým, ako začnete používať tento liek, si prosím, pozorne prečítajte „Písomnú informáciu pre používateľa“ lieku Zessly. Dátum začatia liečby Zessly: Terajšie podania: Je dôležité aby ste si vy aj váš lekár zaznamenali názov a číslo šarže vášho lieku. Požiadajte svojho lekára, aby sem zaznamenal typ a dátum posledného vyšetrenia (vyšetrení) na tuberkulózu (TBC): <table border="0"> <tr> <td>Vyšetrenie:</td> <td>Vyšetrenie:</td> </tr> <tr> <td>Dátum:</td> <td>Dátum:</td> </tr> <tr> <td>Výsledok:</td> <td>Výsledok:</td> </tr> </table> Uistite sa, prosím, že pri každej návšteve akéhokoľvek zdravotníckeho pracovníka máte pri sebe aj zoznam všetkých ďalších liekov, ktoré užívate. Zoznam alergií: Zoznam ďalších liekov:	Vyšetrenie:	Vyšetrenie:	Dátum:	Dátum:	Výsledok:	Výsledok:	INFEKcie Pred liečbou Zessly - Povedzte svojmu lekárovi, ak máte infekciu, aj keď je veľmi slabá. - Je veľmi dôležité, aby ste vášmu lekárovi povedali, ak ste v minulosti mali TBC alebo ak ste boli v blízkom kontakte s niekým, kto TBC mal. Váš lekár vás vyšetří, aby zistil, či máte TBC. Požiadajte svojho lekára, aby zaznamenal typ a dátum posledného vyšetrenia (vyšetrení) na TBC do karty. - Povedzte svojmu lekárovi, ak máte hepatitídu B alebo ak ste nositeľom alebo máte podozrenie, že ste nositeľom vírusu hepatitídy B. Počas liečby Zessly - Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak máte prejavy infekcie. Prejavy zahŕňajú horúčku, pocit únavy, (pretrvávajúci) kašeľ, dýchavičnosť, chudnutie, nočné potenie, hnačku, rany, problémy so zubami, pálenie pri močení alebo prejavy podobné chrípke. TEHOTENSTVO, DOJČENIE A OČKOVANIA - V prípade že ste dostali Zessly počas tehotenstva alebo ak dojčíte, je dôležité aby ste o tom informovali lekára vášho dieťaťa predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek vakcínu. Vaše dieťa nesmie dostať „živú vakcínu“, ako je BCG (používa sa na prevenciu tuberkulózy), počas 12 mesiacov po narodení alebo kým dojčíte, pokiaľ lekár vášho dieťaťa neodporučí inak.. Túto kartu majte stále pri sebe až 4 mesiace po vašej poslednej dávke Zessly, alebo v prípade tehotenstva počas 12 mesiacov po narodení vášho dieťaťa. Vedľajšie účinky sa môžu objaviť po dlhom čase od vašej poslednej dávky.
Vyšetrenie:	Vyšetrenie:						
Dátum:	Dátum:						
Výsledok:	Výsledok:						

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Zessly 100 mg prášok na prípravu infúzneho koncentrátu infiximab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Váš lekár vám dá tiež kartu s pripomienkami pre pacienta, ktorá obsahuje dôležité informácie o bezpečnosti, o ktorých by ste mali vedieť pred a počas vašej liečby Zessly.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Zessly a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Zessly
3. Ako sa Zessly podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Zessly
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Zessly a na čo sa používa

Zessly obsahuje liečivo infliximab. Infliximab je monoklonálna protilátka – typ bielkoviny, ktorá sa viaže na určité miesto (cieľ) v tele nazývané TNF (tumor nekrotizujúci faktor) alfa.

Zessly patrí do skupiny liekov nazývaných „blokátory TNF“. Používa sa u dospelých pri nasledujúcich zápalových ochoreniach:

- reumatoidná artritída,
- psoriatická artritída,
- ankylozujúca spondylitída (Bechterevova choroba),
- psoriáza.

Zessly sa tiež používa u dospelých a detí vo veku od 6 rokov na:

- Crohnovu chorobu,
- ulceróznú kolitídu.

Zessly pôsobí selektívnym naviazaním sa na TNF alfa a blokovaním jeho účinku. TNF alfa sa podieľa na zápalových procesoch v tele a jeho blokovaním sa môže znížiť zápal vo vašom tele.

Reumatoidná artritída

Reumatoidná artritída je zápalové ochorenie kĺbov. Ak máte aktívnu reumatoidnú artritídu, budete najprv dostávať iné lieky. Ak tieto lieky dostatočne dobre neúčinkujú, budete dostávať Zessly, ktorý budete používať v kombinácii s iným liekom nazývaným metotrexát na:

- zmiernenie prejavov a príznakov vašej choroby,
- spomalenie poškodenia vašich kĺbov,
- zlepšenie vašich telesných funkcií.

Psoriatická artritída

Psoriatická artritída je zápalové ochorenie kĺbov, ktoré je zvyčajne sprevádzané psoriázou. Ak máte aktívnu psoriatickú artritídu, budete najprv dostávať iné lieky. Ak tieto lieky dostatočne dobre neúčinkujú, budete dostávať Zessly na:

- zmiernenie prejavov a príznakov vašej choroby,
- spomalenie poškodenia vašich kĺbov,
- zlepšenie vašich telesných funkcií.

Ankylozujúca spondylitída (Bechterevova choroba)

Ankylozujúca spondylitída je zápalové ochorenie chrbtice. Ak máte ankylozujúcu spondylitídu, budete najprv dostávať iné lieky. Ak tieto lieky dostatočne dobre neúčinkujú, budete dostávať Zessly na:

- zmiernenie prejavov a príznakov vašej choroby,
- zlepšenie vašich telesných funkcií.

Psoriáza

Psoriáza je zápalové ochorenie kože. Ak máte stredne ťažkú až ťažkú plakovú psoriázu, budete najskôr dostávať iné lieky alebo iné liečby, ako je fototerapia. Ak tieto lieky alebo liečby dostatočne dobre neúčinkujú, budete dostávať Zessly na zmiernenie prejavov a príznakov vášho ochorenia.

Ulcerózna kolitída

Ulcerózna kolitída je zápalové ochorenie čreva. Ak máte ulceróznú kolitídu, budete najprv dostávať iné lieky. Ak tieto lieky dostatočne dobre neúčinkujú, budete dostávať Zessly na liečbu vášho ochorenia.

Crohnova choroba

Crohnova choroba je zápalové ochorenie čreva. Ak trpíte Crohnovou chorobou, budete najprv dostávať iné lieky. Ak tieto lieky dostatočne dobre neúčinkujú, budete dostávať Zessly na:

- liečbu aktívnej Crohnovej choroby,
- zníženie počtu neprirodzených otvorov (fistúl) medzi vašim črevom a vašou kožou, ktoré neboli zvládnuté inými liekmi alebo chirurgickým zákrokom.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako dostanete Zessly

Nesmiete dostávať Zessly, ak:

- ste alergický na infliximab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ste alergický (precitlivený) na bielkoviny pochádzajúce z myši,
- máte tuberkulózu (TBC) alebo inú závažnú infekciu, ako je zápal pľúc alebo otrava krvi (sepsa),
- máte zlyhávanie srdca, ktoré je stredne závažné alebo závažné.

Ak sa vás týka niektorý z vyššie uvedených bodov, nepoužívajte Zessly. Ak si nie ste ničím istý, pred podaním Zessly sa poraďte so svojím lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Pred začatím liečby Zessly alebo počas liečby sa, obráťte na svojho lekára, ak:

ste boli už predtým liečený akýmkoľvek liekom obsahujúcim infliximab

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste boli v minulosti už liečený liekmi obsahujúcimi infliximab a teraz začínate liečbu Zessly znovu.
- Ak ste mali prestávku viac ako 16 týždňov vo vašej liečbe infliximabom, je vyššie riziko alergických reakcií, keď znova začínate liečbu.

máte infekcie

- Predtým, ako dostanete Zessly, povedzte svojmu lekárovi, ak máte infekciu, aj keď je veľmi slabá.
- Predtým, ako dostanete Zessly, povedzte svojmu lekárovi, ak ste niekedy žili alebo cestovali do oblastí, kde sú bežné infekcie nazývané histoplazmóza, kokcidiodomykóza alebo blastomykóza. Tieto infekcie sú vyvolané špecifickými typmi húb, ktoré môžu zasiahnuť pľúca alebo iné časti vášho tela.
- Počas liečby Zessly môžete ľahšie dostať infekcie. Ak máte 65 rokov alebo viac, máte vyššie riziko.
- Tieto infekcie môžu byť závažné a môžu zahŕňať tuberkulózu, infekcie spôsobené vírusmi, hubami, baktériami alebo inými organizmami v prostredí a sepsu, ktorá môže byť život ohrozujúca.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas liečby Zessly objavia prejavy infekcie. Sú to horúčka, kašeľ, prejavy podobné chrípke, pocit nepohody, červená alebo horúca koža, rany alebo problémy so zubami. Váš lekár môže odporučiť dočasné vysadenie Zessly.

máte tuberkulózu (TBC)

- Je veľmi dôležité povedať svojmu lekárovi, ak ste niekedy mali TBC alebo ste boli v úzkom kontakte s niekým, kto mal alebo má TBC.
- Váš lekár vás vyšetří, aby zistil, či máte TBC. U pacientov liečených infliximabom sa hlásili prípady TBC aj u pacientov už liečených liekmi na TBC. Váš lekár zaznamená tieto vyšetrenia do vašej karty s pripomienkami pre pacienta.
- Ak sa vášmu lekárovi zdá, že vám hrozí TBC, pred podaním Zessly vás môže liečiť liekmi na TBC.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objavia prejavy TBC počas liečby Zessly. Prejavy zahŕňajú pretrvávajúci kašeľ, úbytok telesnej hmotnosti, pocit únavy, horúčku, nočné potenie.

máte vírus hepatitídy B (HBV)

- Predtým, ako dostanete Zessly, povedzte svojmu lekárovi, ak ste nositeľom alebo ste niekedy mali hepatitídu B.
- Povedzte svojmu lekárovi, ak si myslíte, že by ste mohli byť infikovaný hepatitídou B.
- Váš lekár vás má vyšetriť na vírus hepatitídy B.
- Liečba blokátormi TNF, ako je Zessly, môže vyvolať reaktiváciu vírusu hepatitídy B u pacientov, ktorí sú nositeľmi vírusu, čo môže byť v niektorých prípadoch život ohrozujúce.

máte problémy so srdcom

- Povedzte svojmu lekárovi, ak máte akékoľvek problémy so srdcom, ako je mierne zlyhávanie srdca.
- Váš lekár vám bude chcieť starostlivo sledovať srdce.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objavia nové prejavy alebo sa prejavy zlyhávania srdca zhoršia počas liečby Zessly. Prejavy zahŕňajú dýchavičnosť alebo opuch chodidiel.

máte rakovinu a lymfóm

- Predtým, ako dostanete Zessly, povedzte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste niekedy mali lymfóm (typ rakoviny krvi) alebo inú rakovinu.
- U pacientov so závažnou reumatoidnou artritídou, ktorí mali toto ochorenie dlhodobo, môže byť vyššie riziko vzniku lymfómu.
- Deti a dospelí používajúci Zessly môžu mať zvýšené riziko vývoja lymfómu alebo inej rakoviny.
- U niektorých pacientov, ktorí dostávali blokátory TNF vrátane infliximabu, sa vyvinul zriedkavý typ rakoviny nazývaný hepatosplenický T-bunkový lymfóm. Väčšina z týchto pacientov boli dospelávajúci a mladí muži a väčšina mala buď Crohnovu chorobu alebo ulceróznu kolitídu. Tento typ rakoviny sa zvyčajne skončil smrťou. Takmer všetci títo pacienti dostávali okrem blokátorov TNF aj lieky obsahujúce azatioprin alebo 6-merkaptopurín.

- U niektorých pacientov liečených infliximabom sa objavili určité typy rakoviny kože. Ak sa vyskytnú počas liečby alebo po liečbe akékoľvek zmeny vo vzhľade vašej pokožky alebo výrastky na koži, povedzte to svojmu lekárovi.
- U niektorých žien s reumatoidnou artritídou liečených infliximabom sa vyvinula rakovina krčka maternice. Ženám používajúcim Zessly vrátane tých vo veku nad 60 rokov, môže lekár odporučiť pravidelné vyšetrenia na rakovinu krčka maternice.

máte ochorenie pľúc alebo ste silný fajčiar

- Predtým, ako dostanete Zessly, povedzte svojmu lekárovi, ak trpíte ochorením pľúc nazývaným chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) alebo ste silný fajčiar.
- U pacientov s CHOCHP a u pacientov, ktorí sú silní fajčiari, môže byť vyššie riziko vzniku rakoviny pri liečbe Zessly.

máte ochorenie nervového systému

- Pred podaním Zessly povedzte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste mali problém, ktorý ovplyvňoval váš nervový systém. Jedná sa o sklerózu multiplex, Guillainov-Barrého syndróm, ak máte záchvaty kŕčov alebo vám diagnostikovali „optickú neuritídu“.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás objavili príznaky nervového ochorenia počas liečby Zessly. Prejavy zahŕňajú zmeny vo videní, slabosť rúk alebo nôh, necitlivosť alebo brnenie akejkoľvek časti vášho tela.

máte neprirodzené kožné otvory

- Pred podaním Zessly povedzte svojmu lekárovi, ak máte akékoľvek neprirodzené kožné otvory (fistuly).

ste boli alebo máte byť očkovaný

- Povedzte svojmu lekárovi, ak ste boli nedávno očkovaný alebo sa chystáte na očkovanie.
- Pred začatím liečby Zessly máte dostať odporúčané očkovania. Počas liečby Zessly môžete dostať niektoré očkovania, ale nemajú sa vám podať očkovania živými vakcínami (vakcíny obsahujúce živú, ale oslabenú infekčnú látku), pretože tie môžu vyvolať infekcie.
- Ak ste dostávali Zessly počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať tiež vyššie riziko vzniku infekcie v dôsledku podanialivej vakcíny počas prvého roka života. Je dôležité, aby ste povedali lekárom svojho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom o vašom používaní Zessly, aby mohli rozhodnúť, kedy má vaše dieťa dostať akúkoľvek vakcínu vrátane živých vakcín, ako je BCG vakcína (používaná na prevenciu tuberkulózy).
- Ak dojčíte, je dôležité, aby ste povedali lekárom vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom o vašom používaní Zessly predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek vakcínu. Viac informácií pozri v časti Tehotenstvo a dojčenie.

ste dostali, alebo máte dostať infekčné látky na liečebné účely

- Ak ste v nedávnej minulosti dostali alebo je u vás naplánované, že dostanete liečbu infekčnými látkami na liečebné účely (ako je napr. podanie BCG používané na liečbu rakoviny), porozprávajte sa so svojím lekárom.

máte mať chirurgické zákroky alebo zákroky na zuboch

- Povedzte svojmu lekárovi, ak sa chystáte podstúpiť akékoľvek chirurgické zákroky alebo zákroky na zuboch.
- Povedzte svojmu chirurgovi alebo zubárovi, že sa liečite Zessly a ukážte mu svoju kartu s pripomienkami pre pacienta.

máte problémy s pečeňou

- U niektorých pacientov dostávajúcich liečbu liekmi obsahujúcimi infliximab sa vyvinuli závažné problémy s pečeňou.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas liečby Zessly objavia príznaky problémov s pečeňou. Prejavy zahŕňajú zožltnutie kože a očí, tmavohnedo sfarbený moč, bolesť alebo opuch v pravej hornej oblasti žalúdka, bolesť kĺbov, vyrážky na koži alebo horúčku.

máte nízky počet krviniek

- U niektorých pacientov dostávajúcich liečbu liekmi obsahujúcimi infliximab môže dôjsť k tomu, že telo nevytvára dostatok krviniek, ktoré pomáhajú v boji proti infekcii a pri zástave krvácania.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas liečby Zessly objavia príznaky nízkeho počtu krviniek. Prejavy zahŕňajú pretrvávajúcu horúčku, krvácanie alebo modriny vznikajúce oveľa rýchlejšie, malé červené alebo fialové škvrny vyvolané krvácaním do kože alebo bledosť.

máte poruchu imunitného systému

- U niektorých pacientov dostávajúcich liečbu liekmi obsahujúcimi infliximab sa vyvinuli príznaky poruchy imunitného systému nazývanej lupus.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas liečby Zessly objavia príznaky lupusu. Prejavy zahŕňajú bolesť kĺbov alebo vyrážku na lícach alebo rukách, ktorá je citlivá na svetlo.

Deti a dospelí

Informácie uvedené vyššie sa týkajú aj detí a dospelých. Navyše:

- U niektorých detských a dospelých pacientov, ktorí dostávali blokátory TNF ako je infliximab, sa vyvinula rakovina vrátane neobvyklých typov, ktorá niekedy skončila smrťou.
- V porovnaní s dospelými sa infekcie vyvinuli častejšie u detí dostávajúcich infliximab.
- Pred začatím liečby Zessly majú deti dostať odporúčané očkovania. Počas používania Zessly môžu deti dostať niektoré očkovania, ale nemajú sa im podať živé vakcíny.

Ak si nie ste istý, či sa vás niektorý z vyššie uvedených bodov týka, pred podaním Zessly sa poraďte so svojím lekárom.

Iné lieky a Zessly

Pacienti, ktorí trpia zápalovým ochorením, už užívajú lieky na liečbu svojho problému. Tieto lieky môžu spôsobiť vedľajšie účinky. Váš lekár vám poradí, ktoré ďalšie lieky musíte ďalej užívať počas liečby Zessly.

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky vrátane akýchkoľvek iných liekov na liečbu Crohnovej choroby, ulceróznej kolitídy, reumatoidnej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, psoriatickej artritídy alebo psoriázy alebo liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, ako sú vitamíny a rastlinné prípravky, povedzte to svojmu lekárovi.

Predovšetkým povedzte svojmu lekárovi, ak užívate niektorý z nasledujúcich liekov:

- lieky, ktoré ovplyvňujú váš imunitný systém.
- Kineret (anakinra). Zessly a Kineret sa nemajú používať súčasne.
- Orencia (abatacept). Zessly a Orencia sa nemajú používať súčasne.

Počas používania Zessly nesmiete byť očkovaný živými vakcínami. Ak ste počas tehotenstva používali Zessly alebo keď dostávate Zessly počas dojčenia, povedzte o tom lekárovi svojho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom, ktorí sa starajú o vaše dieťa predtým, ako vaše dieťa dostane akékoľvek vakcíny.

Ak si nie ste istý, či sa vás niektorý z vyššie uvedených bodov týka, pred podaním Zessly sa poraďte so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

- Ak ste tehotná alebo dojdete, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám podajú tento liek. Zessly sa má používať počas tehotenstva alebo dojčenia, len ak to váš lekár považuje za potrebné.
- Zabráňte otehotneniu počas liečby Zessly a ešte 6 mesiacov po skončení liečby. Porozprávajte sa s vaším lekárom o používaní antikoncepcie počas tohto obdobia.
- Ak ste dostali Zessly počas tehotenstva, vaše dieťa môže mať vyššie riziko získania infekcie.

- Je dôležité, aby ste lekárom vášho dieťaťa a ostatným zdravotníckym pracovníkom povedali o vašej liečbe Zessly predtým, ako sa vášmu dieťaťu podá akákoľvek vakcína. Ak ste dostali Zessly počas tehotenstva, podanie BCG vakcíny (používanej na prevenciu tuberkulózy) vášmu dieťaťu do 12 mesiacov po narodení môže viesť k infekcii so závažnými komplikáciami vrátane úmrtia. Živé vakcíny, ako je BCG vakcína, sa nemajú podať vášmu dieťaťu do 12 mesiacov po narodení, pokiaľ lekár vášho dieťaťa neodporučí inak. Viac informácií pozri v časti o očkovaní.
- Ak dojčíte, je dôležité, aby ste povedali lekárom vášho dieťaťa a ďalším zdravotníckym pracovníkom o vašom používaní Zessly predtým, ako vaše dieťa dostane akúkoľvek vakcínu. Kým dojčíte, vášmu dieťaťu sa nemajú podať živé vakcíny, pokiaľ lekár vášho dieťaťa neodporučí inak.
- Závažne znížený počet bielych krviniek sa hlásil u dojčiat narodených ženám liečeným infliximab počas tehotenstva. Ak má vaše dieťa pretrvávajúce horúčky alebo infekcie, okamžite kontaktujte lekára vášho dieťaťa.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je pravdepodobné, že by Zessly ovplyvňoval vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať nástroje alebo stroje. Ak sa po podaní Zessly cítite unavený, máte pocit závratu alebo sa necítite dobre, nevedzte vozidlá alebo nepoužívajte žiadne nástroje či stroje.

Zessly obsahuje sodík

Zessly obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Predtým, ako sa vám Zessly podá, sa však zmieša s roztokom obsahujúcim sodík. Ak ste na diéte s nízkym obsahom soli, porozprávajte sa so svojím lekárom.

Zessly obsahuje polysorbát

Zessly obsahuje v každej injekčnej liekovke 0,5 mg polysorbátu 80 (E 433), čo zodpovedá 0,05 mg/ml v rekonštituovanom roztoku. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak vy alebo vaše dieťa máte nejaké známe alergie.

3. Ako sa Zessly podáva

Reumatoidná artritída

Zvyčajná dávka je 3 mg na každý kilogram telesnej hmotnosti.

Psoriatická artritída, ankylozujúca spondylitída (Bechterevova choroba), psoriáza, ulcerózna kolitída a Crohnova choroba

Zvyčajná dávka je 5 mg na každý kilogram telesnej hmotnosti.

Ako sa Zessly podáva

- Zessly vám bude podávať váš lekár alebo zdravotná sestra.
- Váš lekár alebo zdravotná sestra pripraví liek na infúziu.
- Liek sa bude podávať ako infúzia (kvapková infúzia) počas 2 hodín do jednej z vašich žíl, zvyčajne na ruke. Po tretej liečbe sa váš lekár môže rozhodnúť vám podať vašu dávku Zessly počas 1 hodiny.
- Počas podávania Zessly a tiež 1 až 2 hodiny po podaní budete sledovaný.

Koľko Zessly sa podáva

- Váš lekár určí vašu dávku a ako často budete dostávať Zessly. To závisí od vášho ochorenia, telesnej hmotnosti a od vašej odpovede na Zessly.
- Nižšie uvedená tabuľka ukazuje, ako často budete zvyčajne dostávať tento liek po vašej prvej dávke.

2. dávka	2 týždne po vašej 1. liečbe
3. dávka	6 týždňov po vašej 1. liečbe
Ďalšie dávky	každých 6 až 8 týždňov v závislosti od vášho ochorenia

Použitie u detí a dospievajúcich

Zessly sa má používať u detí len v prípade, že sú liečené na Crohnovu chorobu alebo ulceróznú kolitídu. Tieto deti musia byť 6-ročné alebo staršie.

Ak dostanete viac Zessly, ako máte

Keďže vám tento liek podáva váš lekár alebo zdravotná sestra, je nepravdepodobné, že ho dostanete príliš veľa. Nie sú známe žiadne vedľajšie účinky po podaní príliš veľkej dávky Zessly.

Ak zabudnete alebo vynecháte infúziu Zessly

Ak zabudnete alebo vynecháte termín na podanie Zessly, čo najskôr si dohodnite iný termín.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého. Väčšina vedľajších účinkov je miernych až stredne závažných. U niektorých pacientov sa však môžu vyskytnúť závažné vedľajšie účinky a môžu vyžadovať liečbu. Vedľajšie účinky sa môžu objaviť tiež po skončení vašej liečby Zessly.

Okamžite povedzte vášmu lekárovi, ak si všimnete čokoľvek z nasledujúceho:

- **prejavy alergickej reakcie**, ako sú opuch tváre, pier, úst alebo hrdla, ktoré môžu spôsobiť ťažkosti s prehĺtaním alebo dýchaním, kožnú vyrážku, žihľavku, opuch rúk, chodidiel alebo členkov. Niektoré z týchto reakcií môžu byť závažné alebo život ohrozujúce. Alergická reakcia sa môže objaviť v priebehu 2 hodín od injekcie alebo neskôr. Ďalšie prejavy vedľajších účinkov súvisiacich s alergiou, ktoré sa môžu vyskytnúť počas 12 dní po podaní injekcie, sú bolesť svalov, horúčka, bolesť kĺbov alebo čeľuste, bolesť v hrdle alebo bolesť hlavy.
- **prejavy problému so srdcom**, ako sú nepríjemný pocit alebo bolesť na hrudníku, bolesť ramena, bolesť žalúdka, dýchavičnosť, úzkosť, točenie hlavy, závrat, mdloby, potenie, nevoľnosť (napínanie na vracanie), vracanie, chvenie alebo búšenie v hrudi, rýchly alebo pomalý srdcový rytmus a opuch chodidiel.
- **prejavy infekcie (vrátane TBC)**, ako sú horúčka, pocit únavy, kašeľ, ktorý môže pretrvávajúť, dýchavičnosť, príznaky podobné chrípke, úbytok telesnej hmotnosti, nočné potenie, hnačka, rany, hromadenie hnisu v čreve alebo okolo konečníka (absces), problémy so zubami alebo pocit pálenia pri močení.
- **prejavy naznačujúce rakovinu**, ktoré zahŕňajú, ale nie sú obmedzené na opuch lymfatických uzlín, úbytok telesnej hmotnosti, horúčku, nezvyčajné kožné výrastky, zmeny materských znamienok alebo sfarbenia pokožky alebo nezvyčajné krvácanie z pošvy.
- **prejavy problému s pľúcami**, ako sú kašeľ, problémy s dýchaním alebo tlak na hrudi.
- **prejavy problému nervového systému (vrátane problémov s očami)**, ako sú prejavy cievnej mozgovej príhody (náhla strata citlivosti alebo slabosť tváre, ruky alebo nohy, najmä na jednej strane tela; náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo jej porozumením; problémy s videním u jedného alebo oboch očí, ťažkosti s chôdzou, závrat, strata rovnováhy alebo koordinácie alebo silná bolesť hlavy), záchvaty kŕčov, brnenie/ strata citlivosti akejkoľvek časti vášho tela, alebo slabosť rúk alebo nôh, zmeny vo videní, ako je dvojité videnie alebo iné problémy s očami.
- **prejavy problému s pečeňou** (vrátane infekcie hepatitídy B, ak ste mali hepatitídu B v minulosti), ako sú zožltnutie kože alebo očí, tmavohnedo sfarbený moč, bolesť alebo opuch v pravej hornej oblasti žalúdka, bolesť kĺbov, vyrážky na koži alebo horúčka.
- **prejavy poruchy imunitného systému**, ako sú bolesť kĺbov alebo vyrážka na lícach alebo rukách, ktorá je citlivá na slnko (lupus) alebo kašeľ, dýchavičnosť, horúčka alebo vyrážka na koži (sarkoidóza).
- **prejavy nízkeho počtu krviniek**, ako sú pretrvávajúca horúčka, krvácanie alebo modriny vznikajúce oveľa rýchlejšie, malé červené alebo fialové škvrny vyvolané krvácaním do kože alebo bledosť.

- **prejavy závažných kožných problémov**, ako sú červenkasté terčovité škvrny alebo okrúhle fľaky na trupe často s pľuzgiermi v strede, veľké plochy odlupujúcej sa kože, vredy v ústach, hrdle, nose, na pohlavných orgánoch a očiach alebo malé hrčky naplnené hnisom, ktoré sa môžu šíriť po tele. Tieto kožné reakcie môžu byť sprevádzané horúčkou.

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak si všimnete ktorýkoľvek z vyššie uvedených účinkov.

Nasledujúce vedľajšie účinky boli pozorované pri liekoch obsahujúcich infliximab:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- bolesť žalúdka, pocit nevoľnosti,
- vírusové infekcie, ako je herpes alebo chrípka,
- infekcie horných dýchacích ciest, ako je zápal prínosových dutín,
- bolesť hlavy,
- vedľajší účinok z dôvodu infúzie,
- bolesť.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- zmeny vo funkcii pečene, zvýšená hladina pečeňových enzýmov (ktorá sa prejaví pri vyšetrení krvi),
- infekcie pľúc alebo hrudníka, ako je zápal priedušiek alebo zápal pľúc,
- problémové alebo bolestivé dýchanie, bolesť na hrudi,
- krvácanie do žalúdka alebo čriev, hnačka, porucha trávenia, pálenie záhy, zápcha,
- žihľavka, svrbíaca vyrážka alebo suchá koža,
- problémy s rovnováhou alebo pocit závratu,
- horúčka, zvýšené potenie,
- problémy s krvným obehom, ako je nízky alebo vysoký krvný tlak,
- modriny, nával horúčavy alebo krvácanie z nosa, teplá červená koža (nával horúčavy),
- pocit únavy alebo slabosti,
- bakteriálne infekcie, ako je otrava krvi, vred alebo infekcia kože (celulitída),
- infekcia kože vyvolaná hubami,
- problémy s krvou, ako je anémia alebo nízky počet bielych krviniek,
- opuchnuté lymfatické uzliny,
- depresia, problémy so spánkom,
- problémy s očami, vrátane červených očí a infekcií,
- rýchly tlkot srdca (tachykardia) alebo palpitácie (búšenie srdca),
- bolesť v kĺboch, svaloch alebo chrbte,
- infekcia močových ciest,
- psoriáza, kožné problémy, ako je ekzém a vypadávanie vlasov,
- reakcie v mieste podania injekcie, ako je bolesť, opuch, sčervenanie alebo svrbenie,
- zimnica, hromadenie tekutiny pod kožou, čo spôsobuje opuch,
- pocit znecitlivenia alebo brnenia.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- nedostatočné krvné zásobovanie, opuch žily,
- hromadenie krvi mimo krvných ciev (hematóm) alebo modrina,
- kožné problémy, ako sú pľuzgiere, bradavice, nezvyčajné sfarbenie kože alebo pigmentácia alebo opuch pier alebo zhrubnutie kože alebo červená, šupinatá a olupujúca sa koža,
- závažné alergické reakcie (napr. anafylaxia), porucha imunitného systému nazývaná lupus, alergické reakcie na cudzie bielkoviny,
- rany, ktoré sa hoja dlhšie,
- opuch pečene (hepatitída) alebo žlčníka, poškodenie pečene,
- roztržitosť, podráždenosť, zmätenosť, nervozita,
- problémy s očami, vrátane rozmazaného alebo zhoršeného videnia, opuchnutých očí alebo jačmeňov,

- nové alebo zhoršené srdcové zlyhávanie, pomalý srdcový tep,
- mdloby,
- kŕče, nervové problémy,
- otvor v čreve alebo nepriechodnosť čriev, bolesť žalúdka alebo kŕče,
- opuch podžalúdkovej žľazy (pankreatitída),
- hubové infekcie, ako je kvasinková infekcia alebo hubová infekcia nechtov,
- problémy s pľúcami (ako je edém),
- tekutina v oblasti pľúc (pleurálny výpotok),
- zúžené dýchacie cesty v pľúcach vyvolávajúce sťažené dýchanie,
- zápal výstelky pľúc vyvolávajúci ostrú bolesť v hrudníku, ktorá sa zhoršuje pri dýchaní (zápal pohrudnice),
- tuberkulóza,
- infekcie obličiek,
- nízky počet krvných doštičiek, príliš veľa bielych krviniek,
- infekcie pošvy,
- výsledky krvného vyšetrenia preukazujúce „protilátky“ proti vlastnému telu,
- zmeny hladín cholesterolu a tukov v krvi,
- prírastok telesnej hmotnosti (u väčšiny pacientov bol prírastok telesnej hmotnosti malý).

Zriedkavé (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb)

- typ rakoviny krvi (lymfóm),
- vaša krv nedostatočne zásobuje vaše telo kyslíkom, problémy s krvným obehom, ako je zúženie krvných ciev,
- zápal výstelky mozgu (meningitída),
- infekcie z dôvodu oslabeného imunitného systému,
- infekcia hepatitídy B, ak ste mali hepatitídu B v minulosti,
- zápal pečene vyvolaný problémom s imunitným systémom (autoimunitná hepatitída),
- problém s pečeňou vyvolávajúci zožltnutie kože alebo očí (žltacka),
- nezvyčajný opuch alebo rast tkaniva,
- závažná alergická reakcia, ktorá môže vyvolať stratu vedomia a môže byť život ohrozujúca (anafylaktický šok),
- opuch malých krvných ciev (vaskulitída),
- poruchy imunity, ktoré môžu ovplyvniť pľúca, kožu a lymfatické uzliny (ako je sarkoidóza),
- hromadenie imunitných buniek vyvolané imunitnou odpoveďou (granulomatózne lézie),
- ľahostajnosť alebo chýbanie citov,
- závažné kožné problémy, ako je toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm a akútna generalizovaná exantematózna pustulóza,
- iné kožné problémy, ako sú multiformný erytém, lichenoidné reakcie (svrbiaca červeno-purpurová kožná vyrážka a/alebo vláknité bielosivé čiary na slizniciach), pľuzgiere a olupovanie kože alebo vriedky (furunkulóza),
- závažné poruchy nervového systému, ako je transverzná myelitída, ochorenie podobné skleróze multiplex, zápal očného nervu a Guillainov-Barrého syndróm,
- zápal oka, ktorý môže vyvolať zmeny vo videní vrátane slepoty,
- tekutina vo výstelke srdca (perikardiálny výpotok),
- závažné problémy s pľúcami (ako je intersticiálna pľúcna choroba),
- melanóm (typ rakoviny kože),
- rakovina krčka maternice,
- nízke počty krviniek, vrátane závažne zníženého počtu bielych krviniek
- malé červené alebo fialové škvrny vyvolané krvácaním do kože,
- nezvyčajné hodnoty bielkoviny v krvi nazývanej „komplementový faktor“, ktorý je súčasťou imunitného systému.

Neznáme (častot' nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

- rakovina u detí a dospelých,

- zriedkavá rakovina krvi, ktorá postihuje väčšinou dospelých alebo mladých mužov (hepatosplenický T-bunkový lymfóm),
- zlyhanie pečene,
- nádor z Merkelových buniek (typ rakoviny kože),
- Kaposiho sarkóm, zriedkavé nádorové ochorenie súvisiace s infekciou ľudským herpesovým vírusom typu 8. Kaposiho sarkóm sa najčastejšie vyskytuje vo forme červenofialových lézií na koži,
- zhoršenie stavu nazývaného dermatomyozitída (vyzerá ako kožná vyrážka sprevádzaná svalovou slabosťou),
- srdcový infarkt,
- cievna mozgová príhoda,
- prechodná strata videnia vyskytujúca sa počas infúzie alebo do 2 hodín po nej,
- infekcia vyvolaná živou vakcínou v dôsledku oslabeného imunitného systému,
- problémy po liečebnom postupe (vrátane infekčných a neinfekčných problémov).

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

U detí, ktoré dostávali infliximab na Crohnovu chorobu, sa ukázalo niekoľko rozdielov vo vedľajších účinkoch oproti dospelým, ktorí dostávali infliximab na Crohnovu chorobu. Vedľajšie účinky, ktoré boli častejšie u detí, sú: málo červených krviniek (anémia), krv v stolici, nízke celkové hladiny bielych krviniek (leukopénia), sčervenanie (nával tepla), vírusové infekcie, nízke hladiny bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekciám (neutropénia), zlomenina kosti, bakteriálna infekcia a alergické reakcie dýchacích ciest.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Zessly

Zessly budú zvyčajne uchovávať zdravotnícki pracovníci. Podrobnosti o uchovávaní, v prípade potreby, sú nasledujúce:

- Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).
- Tento liek sa môže tiež uchovávať v pôvodnej škatuli mimo chladničky, do maximálne 30 °C počas jedného 6-mesačného obdobia, nesmie však presiahnuť pôvodný dátum expirácie. V takomto prípade už neskladujte liek v chlade. Nový dátum expirácie zahŕňajúci deň/mesiac/rok napíšte na škatuľu. Tento liek zlikvidujte, ak ho nepoužijete do konca nového dátumu expirácie, alebo do dátumu expirácie vytlačenom na škatuli, podľa toho, ktorý nastane skôr.
- Po príprave Zessly na infúziu sa odporúča použiť ho čo najskôr (v priebehu 3 hodín). Ak sa však roztok pripraví za sterilných podmienok, môže sa uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C po dobu 24 hodín.
- Nepoužívajte tento liek, ak má zmenenú farbu alebo obsahuje častice.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Zessly obsahuje

- Liečivo je infliximab. Každá injekčná liekovka obsahuje 100 mg infliximabu. Po príprave obsahuje každý ml 10 mg infliximabu.

- Ďalšie zložky sú sukcinát disodný hexahydrát, kyselina jantárová, sacharóza, polysorbát 80 (E 433) (pozri časť 2).

Ako vyzerá Zessly a obsah balenia

Zessly sa dodáva v sklenenej injekčnej liekovke, ktorá obsahuje prášok na prípravu infúzneho koncentrátu (prášok na koncentrát). Prášok je biely.

Zessly je dostupný v baleniach obsahujúcich 1, 2, 3, 4 alebo 5 injekčných liekoviek. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakúsko

Výrobca

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Rakúsko

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1526 Lubľana
Slovinsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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 (Belgique/Belgien)
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Magyarország

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

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

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

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 81280696

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

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

Portugal

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

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pacienti, ktorí sú liečení Zessly, majú dostať kartu s pripomienkami pre pacienta.

Návod na použitie a zaobchádzanie – podmienky na uchovávanie

Uchovávajte pri 2 °C – 8 °C.

Zessly sa môže uchovávať pri teplotách do maximálne 30 °C počas jedného 6-mesačného obdobia, nesmie však presiahnuť pôvodný dátum expirácie. Nový dátum expirácie sa musí napísať na škatuľu. Po vybratí z chladničky sa Zessly nesmie vrátiť späť do chladničky.

Návod na použitie a zaobchádzanie – rekonštitúcia, zriedenie a podanie

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

1. Vypočítajte dávku a potrebný počet injekčných liekoviek Zessly. Každá injekčná liekovka Zessly obsahuje 100 mg infliximabu. Vypočítajte celkový potrebný objem rekonštituovaného roztoku Zessly.
2. Za aseptických podmienok rekonštituujte obsah každej injekčnej liekovky Zessly s 10 ml vody na injekcie za použitia striekačky s ihlou kalibru 21 (0,8 mm) alebo menšou. Odstráňte vyklápací kryt z injekčnej liekovky a jej vrch utrite tampónom namočeným v 70 % alkohole. Vpichnete injekčnú ihlu do injekčnej liekovky cez stred gumenej zátky a prúd vody na injekcie nasmerujte na sklenenú stenu injekčnej liekovky. Otáčaním injekčnej liekovky jemne rozvírte roztok, aby sa lyofilizovaný prášok rozpustil. Vyhnite sa dlhodobému alebo veľmi silnému miešaniu. Injekčnou liekovkou NETRASTE. Spenenie roztoku pri rekonštitúcii nie je nezvyčajné. Rekonštituovaný roztok nechajte 5 minút stáť. Skontrolujte, či je roztok bezfarebný až bledohnedý a opaleskujúci. Pretože infliximab je bielkovina, môže sa v roztoku vytvoriť niekoľko málo jemných priesvitných častíc. Roztok nepoužite, ak sú v ňom nepriesvitné častice, má zmenenú farbu alebo sú v ňom iné cudzie častice.
3. Zriedte celý objem dávky rekonštituovaného roztoku Zessly 9 mg/ml (0,9 %) injekčným roztokom chloridu sodného na 250 ml. Rekonštituovaný roztok Zessly neriedte žiadnym iným rozpúšťadlom. Riedenie sa môže uskutočniť tak, že z 250 ml sklenenej fľaše alebo infúzneho vaku 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného odoberiete rovnaký objem, ako je objem rekonštituovaného roztoku Zessly. Potom pomaly pridajte celý objem rekonštituovaného roztoku Zessly do 250 ml infúznej fľaše alebo vaku. Jemne premiešajte. Ak sa po rekonštitúcii a zriedení uchováva v chladničke, infúzny roztok sa musí pred krokom 4 (podanie infúzie) nechať dosiahnuť izbovú teplotu 25 °C počas 3 hodín.
4. Infúzny roztok nepodávajte kratšie, než je odporúčané trvanie infúzie. Použite len infúznú súpravu vybavenú prietokovým, sterilným, nepyrogénnym, bielkoviny málo viažucim filtrom (veľkosť pórov 1,2 mikrometra alebo menej). Keďže infúzny roztok neobsahuje konzervačné látky, odporúča sa začať ho podávať čo najskôr a počas 3 hodín po rekonštitúcii a zriedení. Ak sa rekonštitúcia a riedenie vykonalo za aseptických podmienok, môže sa infúzny roztok Zessly použiť počas 24 hodín, ak sa uchováva pri 2 °C – 8 °C. Akúkoľvek nepoužitú časť infúzneho roztoku neuchovávajte na ďalšie použitie.
5. Skúšky fyzikálnej a biochemickej kompatibility na vyhodnotenie súčasného podávania Zessly s inými látkami sa nevykonali. Neinfundujte Zessly jednou intravenóznou linkou spolu s inými látkami.
6. Zessly pred podaním vizuálne skontrolujte, či neobsahuje čiastočky alebo či jeho farba nie je zmenená. Roztok nepoužite, ak ste si všimli nepriehľadné častice, zmenu farby alebo cudzie častice.

7. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.