

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zessly 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 100 mg infliksimaba (infliximabum). Infliksimab je himerno človeško–glodalsko monoklonsko protitelo IgG1, pridobljeno iz ovarijskih celic kitajskega hrčka (CHO) s tehnologijo rekombinantne DNK. Po rekonstituciji vsebuje en mililiter 10 mg infliksimaba.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala vsebuje 0,5 mg polisorbata 80 (E 433), za več informacij glejte poglavje 4.4.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat)

Prašek vsebuje liofilizirane bele pelete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Revmatoidni artritis

Zdravilo Zessly je v kombinaciji z metotreksatom indicirano za zmanjšanje znakov in simptomov ter izboljšanje funkcije sklepov:

- pri odraslih bolnikih z aktivno boleznijo, kadar odziv na protirevmatična zdravila (DMARD - disease modifying antirheumatic drugs), ki vplivajo na imunsko odzivnost, vključno z metotreksatom, ni zadosten.
- pri odraslih bolnikih s hudo, aktivno in progresivno boleznijo, ki še niso bili zdravljeni z metotreksatom ali drugimi protirevmatičnimi zdravili DMARD.

V teh populacijah bolnikov so pokazali zmanjšanje hitrosti napredovanja okvare sklepov, ki so jo ugotavljali z rentgenskim slikanjem (glejte poglavje 5.1).

Crohnova bolezen pri odraslih bolnikih

Zdravilo Zessly je indicirano za:

- zdravljenje zmerno do močno aktivne Crohnove bolezni pri odraslih bolnikih, ki se niso odzvali na celoten in ustrezen cikel zdravljenja s kortikosteroidom in/ali zdravilom za zaviranje imunske odzivnosti, ali pri tistih, ki ne prenašajo tovrstne terapije ali ki imajo medicinske kontraindikacije zanjo,
- zdravljenje aktivne Crohnove bolezni s fistulami pri odraslih bolnikih, ki se niso odzvali na celoten in ustrezen cikel konvencionalnega zdravljenja (vključno z antibiotiki, drenažo in imunosupresivno terapijo).

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Zessly je indicirano za zdravljenje hude, aktivne Crohnove bolezni pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let, ki se niso odzvali na običajno terapijo, vključno s kortikosteroidi, imunomodulatorji in primarno prehransko terapijo, ter pri tistih, ki ne prenašajo teh običajnih načinov

zdravljenja oziroma imajo kontraindikacije zanje. Infliksimab so preučevali le v kombinaciji z običajno imunosupresivno terapijo.

Ulcerozni kolitis

Zdravilo Zessly je indicirano za zdravljenje zmerno do močno aktivnega ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih, ki so se nezadostno odzvali na običajno zdravljenje, na primer na kortikosteroide in 6-merkaptopurin (6-MP) ali azatioprin (AZA), ter pri tistih, ki ne prenašajo takšnega zdravljenja ali imajo medicinske kontraindikacije zanj.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih

Zdravilo Zessly je indicirano za zdravljenje močno aktivnega ulceroznega kolitisa pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let, ki so se nezadostno odzvali na običajno zdravljenje, na primer na kortikosteroide in 6-MP ali AZA, ter pri tistih, ki ne prenašajo takšnega zdravljenja ali imajo medicinske kontraindikacije zanj.

Ankilozirajoči spondilitis

Zdravilo Zessly je indicirano za zdravljenje hudega aktivnega ankilozirajočega spondilitisa pri odraslih bolnikih, ki so se nezadostno odzvali na konvencionalno terapijo.

Psoriatični artritis

Zdravilo Zessly je indicirano za zdravljenje aktivnega in napredujočega psoriatičnega artritisa pri odraslih bolnikih v primeru nezadostnega odziva na predhodno zdravljenje s protirevmatičnimi zdravili DMARD.

Zdravilo Zessly uporabljajte:

- v kombinaciji z metotreksatom
- ali samostojno pri bolnikih, ki ne prenašajo metotreksata ali pri katerih je metotreksat kontraindiciran.

Raziskave so pokazale, da infliksimab izboljšuje funkcijo sklepov pri bolnikih s psoriatičnim artritisom in zmanjšuje hitrost napredovanja okvare perifernih sklepov, ocenjene na podlagi rentgenskih slik pri bolnikih s poliartrikularnimi simetričnimi podtipi bolezni (glejte poglavje 5.1).

Psoriaza

Zdravilo Zessly je indicirano za zdravljenje zmerne do hude psoriaze s plaki pri odraslih bolnikih, ki se niso odzvali na druge sistemske terapije, na primer ciklosporin, metotreksat ali PUVA (glejte poglavje 5.1), ali pa imajo kontraindikacijo zanje ali jih ne prenašajo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Zessly mora uvesti in nadzorovati kvalificiran zdravnik, ki je izkušen v diagnostiki in zdravljenju revmatoidnega artritisa, vnetnih bolezni črevesja, ankilozirajočega spondilitisa, psoriatičnega artritisa ali psoriaze. Zdravilo Zessly je treba dajati intravensko. Infuzije zdravila Zessly morajo bolniku dajati kvalificirani zdravstveni delavci, ki so usposobljeni za ugotavljanje morebitnih težav pri infundiranju zdravil. Bolniki, zdravljeni z zdravilom Zessly, morajo prejeti navodilo za uporabo in opozorilno kartico za bolnika.

Med zdravljenjem z zdravilom Zessly je treba optimizirati druge sočasne terapije, npr. s kortikosteroidi in zdravili za zaviranje imunske odzivnosti.

Odmerjanje

Odrasli bolniki (≥ 18 let)

Revmatoidni artritis

Odmerek je 3 mg/kg v intravenski infuziji. Temu naj sledita dodatni infuziji z odmerkoma 3 mg/kg, 2 in 6 tednov po prvi infuziji, potem pa na vsakih 8 tednov.

Zdravilo Zessly morate uporabljati sočasno z metotreksatom.

Podatki, ki so na voljo, kažejo, da klinični odziv običajno dosežemo v 12 tednih zdravljenja. Če se bolnik nezadostno odzove na zdravilo ali če pri njem odziv pozneje izgine, mu lahko tudi postopoma povečujete odmerek za približno 1,5 mg/kg na vsakih 8 tednov, do največ 7,5 mg/kg. Druga možnost pa je, da bolniku daste 3 mg/kg že na vsake 4 tedne. Če dosežete zadosten odziv, naj bolnik nadaljuje z zdravljenjem z izbranim odmerkom in pogostnostjo odmerjanja. O nadaljevanju terapije pa temeljito premislite pri bolnikih, ki v prvih 12 tednih zdravljenja ali po prilagoditvi odmerka ne kažejo nikakršnih znakov, da jim zdravljenje koristi.

Zmerno do močno aktivna Crohnova bolezen

Odmerek je 5 mg/kg v obliki intravenske infuzije, čemur naj sledi dodatna infuzija v odmerku 5 mg/kg 2 tedna po prvi infuziji. Če se bolnik ne odzove na zdravljenje po 2 odmerkih zdravila, ga ne smete več zdraviti z infliksimabom. Podatki, ki so na voljo, ne govorijo v prid nadaljevanju zdravljenja z infliksimabom pri bolnikih, ki se niso odzvali na zdravilo v roku 6 tednov po prvi infuziji.

Pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravilo, so druge možnosti nadaljnjega zdravljenja naslednje:

- Vzdrževalno zdravljenje: Dodatna infuzija v odmerku 5 mg/kg 6 tednov po prvem odmerku, čemur naj sledijo infuzije na vsakih 8 tednov, ali
- Ponovna uporaba zdravila: Infuzija v odmerku 5 mg/kg, če se ponovijo znaki in simptomi bolezni (glejte poglavje "Ponovna uporaba zdravila" spodaj in poglavje 4.4).

Čeprav so primerjalni podatki, ki so na voljo o bolnikih, ki so se najprej odzvali na odmerek 5 mg/kg, potem pa so se prenehali odzivati na zdravljenje, pomanjkljivi, so pokazali, da se lahko nekateri bolniki ponovno odzovejo na zdravljenje, če jim povečamo odmerek (glejte poglavje 5.1), medtem ko je treba dobro premisliti, ali je smiselno nadaljevanje zdravljenja pri tistih bolnikih, ki niti po prilagoditvi odmerka niso pokazali nobenih znakov, da jim tovrstno zdravljenje koristi.

Aktivna Crohnova bolezen s fistulami

Odmerek je 5 mg/kg v obliki intravenske infuzije, čemur naj sledita dodatni infuziji v odmerku 5 mg/kg 2 in 6 tednov po prvi infuziji. Če se bolnik ne odzove na zdravilo po 3 odmerkih, ga ne smete več zdraviti z infliksimabom.

Pri bolnikih, ki se odzovejo na zdravilo, so možnosti nadaljnjega zdravljenja naslednje:

- Vzdrževanje: Dodatne infuzije v odmerku 5 mg/kg na vsakih 8 tednov, ali
- Ponovna uporaba zdravila: Infuzija v odmerku 5 mg/kg, če se ponovijo znaki in simptomi bolezni, čemur naj sledijo infuzije v odmerku 5 mg/kg na vsakih 8 tednov (glejte poglavje "Ponovna uporaba zdravila" spodaj in poglavje 4.4).

Čeprav so omejeni razpoložljivi podatki o bolnikih, ki so se najprej odzvali na odmerek 5 mg/kg, potem pa so se prenehali odzivati na zdravljenje pomanjkljivi, so pokazali, da se lahko nekateri bolniki ponovno odzovejo na zdravljenje, če jim povečamo odmerek (glejte poglavje 5.1), medtem ko je treba dobro premisliti, ali je smiselno nadaljevanje zdravljenja pri tistih bolnikih, ki niti po prilagoditvi odmerka niso pokazali nobenih znakov, da jim tovrstno zdravljenje koristi.

Pri Crohnovi bolezni je malo izkušenj s ponovnim dajanjem zdravila po ponovitvi znakov in simptomov bolezni, primerjalnih podatkov o razmerju med koristmi in tveganji drugih možnosti nadaljnjega zdravljenja pa ni.

Ulcerozni kolitis

Odmerek je 5 mg/kg v obliki intravenske infuzije, čemur naj sledita dodatni infuziji v odmerku 5 mg/kg 2 in 6 tednov po prvi infuziji, potem pa zdravilo infundirajte bolniku na vsakih 8 tednov.

Razpoložljivi podatki kažejo, da klinični odziv običajno dosežemo v 14 tednih zdravljenja, to je s tremi odmerki. Pri bolnikih, ki v tem času ne pokažejo nobenih znakov koristnega učinka zdravljenja, skrbno premislite, ali je pri njih sploh primerno nadaljevati s terapijo.

Ankilozirajoči spondilitis

Odmerek je 5 mg/kg v obliki intravenske infuzije, čemur naj sledita dodatni infuziji v odmerku 5 mg/kg 2 in 6 tednov po prvi infuziji, potem pa na vsakih 6 do 8 tednov. Če se bolnik ne odzove na zdravilo do 6. tedna (t.j. po 2 odmerkih), ga ne smete več zdraviti z infliksimabom.

Psoriatični artritis

Odmerek je 5 mg/kg v obliki intravenske infuzije, čemur naj sledita dodatni infuziji v odmerku 5 mg/kg 2 in 6 tednov po prvi infuziji, potem pa na vsakih 8 tednov.

Psoriza

Odmerek je 5 mg/kg v obliki intravenske infuzije, čemur naj sledita dodatni infuziji v odmerku 5 mg/kg 2 in 6 tednov po prvi infuziji, potem pa na vsakih 8 tednov. Če bolnik ne pokaže nobenega odziva po 14 tednih (t.j. po 4 odmerkih), ga ne smete več zdraviti z infliksimabom.

Ponovna uporaba zdravila pri Crohnovi bolezni in revmatoidnem artritisu

Če se znaki in simptomi bolezni ponovijo, lahko zdravilo Zessly ponovno uporabite v roku 16 tednov po zadnji infuziji. V kliničnih študijah so bile pozne preobčutljivostne reakcije občasne in so se pojavile po preporu brez prejemanja infliksimaba manj kot 1 leto (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Varnosti in učinkovitosti ponovnega dajanja zdravila po preporu brez infliksimaba, daljšem od 16 tednov, še niso ugotovili. To velja tako za bolnike s Crohnovo boleznijo kot za tiste z revmatoidnim artritisom.

Ponovna uporaba zdravila pri ulceroznem kolitisu

Varnosti in učinkovitosti ponovne uporabe, razen na vsakih 8 tednov, še niso ugotovili (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Ponovna uporaba zdravila pri ankilozirajočem spondilitisu

Varnosti in učinkovitosti ponovne uporabe zdravila, razen na vsakih 6 do 8 tednov, še niso ugotovili (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Ponovna uporaba zdravila pri psoriatičnem artritisu

Varnosti in učinkovitosti ponovne uporabe zdravila, razen na vsakih 8 tednov, še niso ugotovili (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Ponovna uporaba zdravila pri psoriazi

Omejene izkušnje s ponovnim zdravljenjem z enim samim odmerkom infliksimaba pri psoriazi po časovnem presledku 20 tednov kažejo zmanjšano učinkovitost in večjo incidenco blagih do zmernih z infuzijo povezanih reakcij v primerjavi s prvotnim uvodnim režimom zdravljenja (glejte poglavje 5.1).

Omejene izkušnje s ponovnim zdravljenjem bolnikov zaradi novega izbruha bolezni, t.j. izkušnje s ponovno uporabo uvodne sheme, so pokazale večjo incidenco z infuzijo povezanih reakcij, vključno z resnimi z infuzijo povezanimi reakcijami, v primerjavi z 8-tedenskim vzdrževalnim zdravljenjem (glejte poglavje 4.8).

Ponovna uporaba zdravila za vse indikacije

V primeru prekinitve vzdrževalnega zdravljenja in potrebe po ponovni uvedbi zdravljenja ni priporočljiva ponovna uporaba uvodne sheme (glejte poglavje 4.8). V tem primeru bolniku najprej ponovno uvedite zdravilo Zessly v enkratnem odmerku, pozneje pa mu spet predpišite vzdrževalni odmerek zdravila v skladu s priporočili, ki so podana zgoraj.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Specifične študije infliksimaba pri starejših bolnikih niso bile izvedene. V kliničnih študijah niso opazili nikakršnih večjih, s starostjo povezanih razlik v očistku ali porazdelitvenem volumnu, zato prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Za več informacij o varnosti infliksimaba pri starejših glejte poglavji 4.4 in 4.8.

Okvara ledvic in/ali jeter

Infliksimaba pri teh skupinah bolnikov niso proučevali, zato ni mogoče podati priporočil za odmerjanje (glejte poglavje 5.2)

Pediatrična populacija

Crohnova bolezen (pri bolnikih, starih od 6 do 17 let)

Odmerek je 5 mg/kg v obliki intravenske infuzije, čemur naj sledita dve infuziji v odmerku 5 mg/kg 2 in 6 tednov po prvi infuziji, potem pa na vsakih 8 tednov. Dosedanji podatki ne govorijo v prid nadaljevanju zdravljenja z infliksimabom pri tistih otrocih in mladostnikih, ki se na zdravljenje ne odzovejo v prvih 10 tednih (glejte poglavje 5.1).

Pri nekaterih bolnikih je za ohranjanje koristnih kliničnih učinkov zdravljenja lahko potreben krajši razmik med odmerki, pri drugih pa lahko zadoščajo infuzije ob daljših časovnih razmikih. Pri bolnikih, ki so imeli razmik med odmerki skrajšan na manj kot 8 tednov, lahko obstaja večje tveganje za pojav neželenih učinkov. Nadaljevanje zdravljenja s skrajšanim razmikom je treba skrbno pretehtati pri tistih bolnikih, ki ne kažejo znakov dodatne klinične koristi po spremembi razmika med odmerki.

Varnosti in učinkovitosti infliksimaba pri otrocih s Crohnovo boleznijo, mlajših od 6 let, niso preučevali. Trenutno razpoložljivi farmakokinetični podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar ni mogoče podati priporočil za odmerjanje za otroke, mlajše od 6 let.

Ulcerozni kolitis (od 6 do 17 let)

Odmerek je 5 mg/kg v obliki intravenske infuzije, čemur naj sledita dodatni infuziji v odmerku 5 mg/kg 2 in 6 tednov po prvi infuziji, potem pa na vsakih 8 tednov. Razpoložljivi podatki ne govorijo v prid nadaljevanju zdravljenja z infliksimabom pri tistih pediatričnih bolnikih, ki se na zdravljenje ne odzovejo v prvih 8 tednih (glejte poglavje 5.1).

Varnost in učinkovitost infliksimaba pri otrocih z ulceroznim kolitisom, mlajših od 6 let, niso preučevali. Trenutno razpoložljivi farmakokinetični podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar ni mogoče podati priporočil za odmerjanje za otroke, mlajše od 6 let.

Psoriaza

Varnost in učinkovitost infliksimaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, za indikacijo psoriaza nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar ni mogoče podati priporočil za odmerjanje.

Juvenilni idiopatski artritis, psoriatični artritis in ankilozirajoči spondilitis

Varnost in učinkovitost infliksimaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, za indikacije juvenilni idiopatski artritis, psoriatični artritis in ankilozirajoči spondilitis nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.2, vendar priporočil za odmerjanje ni mogoče podati.

Juvenilni revmatoidni artritis

Varnost in učinkovitost infliksimaba pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, za indikacijo juvenilni revmatoidni artritis nista bili dokazani. Podatki, ki so trenutno na voljo, so podani v poglavjih 4.8 in 5.2, vendar ni mogoče podati priporočil za odmerjanje.

Način uporabe

Zdravilo Zessly je treba dajati intravensko v času 2 ur. Vse bolnike, ki prejmejo zdravilo Zessly, je treba opazovati najmanj 1 do 2 uri po infuziji zaradi akutnih z infuzijo povezanih reakcij. Na voljo morajo biti sredstva za nujno pomoč, npr. adrenalin, antihistaminiki, kortikosteroidi in oprema za umetno ventilacijo. Za zmanjšanje tveganja za pojav z infuzijo povezanih reakcij lahko bolnikom že prej date npr. antihistaminik, hidrokortizon in/ali paracetamol in upočasnite hitrost infundiranja, še posebej če so se z infuzijo povezane reakcije pojavile že kdaj prej (glejte poglavje 4.4).

Skrajšane infuzije pri indikacijah za odrasle bolnike

Pri skrbno izbranih odraslih bolnikih, ki so dobro prenesli vsaj 3 začetne 2-urne infuzije zdravila Zessly (uvajalna faza zdravljenja) in so trenutno na vzdrževalnem zdravljenju, lahko razmislite o skrajšanju naslednjih infuzij, vendar ne na manj kot 1 uro. Če pri skrajšani infuziji nastopi z njo povezana reakcija in je treba zdravljenje nadaljevati, lahko pri naslednjih infuzijah razmislite o uporabi manjše hitrosti infundiranja. Uporabe skrajšanih infuzij v odmerkih > 6 mg/kg niso proučevali (glejte poglavje 4.8).

Za navodila glede priprave zdravila in njegove uporabe glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, druge glodalske beljakovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki s tuberkulozo ali z drugimi hudimi okužbami, kot so sepsa, abscesi in oportunistične okužbe (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z zmernim do hudim srčnim popuščanjem (razred III/IV po NYHA) (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Z infuzijo povezane reakcije in preobčutljivost

Zdravljenje z infliksimabom je bilo povezano z akutnimi infuzijskimi reakcijami, vključno z anafilaktičnim šokom in poznimi preobčutljivostnimi reakcijami (glejte poglavje 4.8).

Akutna z infuzijo povezana reakcija, vključno z anafilaktično reakcijo, lahko nastopi med infuzijo (t.j. v nekaj sekundah) ali v roku nekaj ur po infuziji. Če se pojavi akutna z infuzijo povezana reakcija, morate infuzijo takoj prekiniti. Na voljo morajo biti sredstva za nujno pomoč, npr. adrenalin, antihistaminiki, kortikosteroidi in oprema za umetno ventilacijo. Za preprečevanje blagih in prehodnih učinkov lahko bolnikom pred zdravljenjem z zdravilom Zessly daste premedikacijo, npr. antihistaminik, hidrokortizon in/ali paracetamol.

Pojavijo se lahko protitelesa proti infliksimabu, ki so bila povezana s povečano pogostnostjo z infuzijo povezanih reakcij. Majhen odstotek z infuzijo povezanih reakcij so predstavljale hude alergijske reakcije. Opažali so tudi povezavo med nastankom protiteles na infliksimab in zmanjšanim trajanjem odziva na zdravilo. Sočasna uporaba imunomodulatorjev je bila povezana z manjšo incidenco protiteles na infliksimab in zmanjšanjem pogostnosti z infuzijo povezanih reakcij.

Učinek sočasne terapije z imunomodulatorji je bil močnejši pri občasno zdravljenih bolnikih kot pri tistih na vzdrževalni terapiji. Pri bolnikih, ki prekinajo zdravljenje z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti bodisi pred uvedbo zdravljenja z infliksimabom ali med njim, je nevarnost za pojav teh protiteles večja. Protitelesa na infliksimab ni vedno mogoče odkriti v vzorcih seruma. Če se pojavijo resne reakcije, morate uvesti simptomatično zdravljenje in bolniku ne smete več dajati infuzij tega zdravila (glejte poglavje 4.8).

V kliničnih preskušanjih so poročali o poznih preobčutljivostnih reakcijah. Podatki, ki so na voljo, kažejo povečano tveganje za pozno preobčutljivost pri povečevanju premora brez prejemanja infliksimaba. Bolnikom naročite, naj nemudoma poiščejo zdravniško pomoč, če opazijo katerega od poznih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.8). Če bolnik po daljšem obdobju ponovno prejme zdravilo Zessly, ga morate skrbno spremljati zaradi morebitnega pojava znakov in simptomov pozne preobčutljivosti.

Okužbe

Pred, med in po zdravljenju z zdravilom Zessly morate bolnike skrbno spremljati, da ugotovite morebitne okužbe, npr. tuberkulozo. Ker lahko izločanje infliksimaba traja do šest mesecev, morate bolnika spremljati ves ta čas. Bolnika ne smete več zdraviti s tem zdravilom, če dobi resno okužbo ali sepso.

Pri odločanju o uporabi zdravila Zessly pri bolnikih s kroničnimi okužbami ali ponavljajočimi se okužbami v pretekli anamnezi, pa tudi pri tistih, s sočasno imunosupresivno terapijo, je potrebna previdnost. Bolnike poučite o potencialnih dejavnikih tveganja za okužbe in jim svetujte, naj se izogibajo izpostavljanju le-tem, odvisno od primera.

Tumorje nekrotizirajoči faktor alfa (TNF_{α}) je mediator vnetnega procesa in vpliva na celični imunski odziv. Eksperimentalni podatki kažejo, da je TNF_{α} bistven za odpravljanje znotrajceličnih okužb.

Klinične izkušnje pa so pokazale, da je pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, odpornost gostitelja proti okužbam zmanjšana.

Treba je tudi poudariti, da lahko zaviranje TNF_{α} prikrije simptome okužbe, npr. zvišano telesno temperaturo. Bistvenega pomena je tudi zgodnja prepoznava atipičnih kliničnih slik resnih okužb in

tipičnih kliničnih slik redkih in neobičajnih okužb, da bi lahko čimbolj zmanjšali zamude pri njihovi diagnozi in zdravljenju.

Bolniki, ki jemljejo zaviralce TNF, so bolj občutljivi za resne okužbe.

Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, so ugotavljali tuberkulozo, bakterijske okužbe vključno s sepsa in pljučnico, invazivne glivične, virusne in druge oportunistične okužbe. Nekatere od teh okužb so bile tudi smrtne. Najpogostejše prijavljene oportunistične okužbe s stopnjo smrtnosti > 5 % so bile pnevmocistoza, kandidiaza, listerioza in aspergiloza.

Tiste bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Zessly pojavi nova okužba, je treba natančno spremljati in pri njih opraviti celotni diagnostični postopek. Uporabo zdravila Zessly prekinite, če se pri bolniku pojavi nova resna okužba ali sepsa, in mu uvedite ustrezno protimikrobno ali protiglivično terapijo, dokler ne bo okužba obvladana.

Tuberkuloza

Bilo je nekaj poročil o aktivni tuberkulozi pri bolnikih, ki so prejeli infliksimab. Treba pa je poudariti, da so pri večini teh bolnikov tuberkulozo ugotovili zunaj pljuč in je šlo bodisi za lokalno ali razsejano bolezen.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zessly, morate vse bolnike pregledati in preiskati, da ugotovite morebitno aktivno ali neaktivno (latentno) tuberkulozo. Pri tem morate opraviti podrobno zdravstveno anamnezo in osebno anamnezo v zvezi s tuberkulozo ali morebitnimi prejšnjimi stiki s tuberkuloznimi bolniki in v zvezi z morebitno prejšnjo in/ali sedanjo imunosupresivno terapijo. Pri vseh bolnikih je treba opraviti ustrezne presejalne teste (npr. tuberkulinski kožni test, rentgensko slikanje prsnega koša in/ali test sproščanja interferona gama) (v skladu z lokalnimi priporočili). Priporočamo, da te preiskave vpišete v opozorilno kartico za bolnika. Zdravnike opozarjamo, da so izvidi tuberkulinskega kožnega testa lahko lažno negativni, še posebej pri bolnikih, ki so močno bolni ali imajo zmanjšan imunski odziv.

Če postavite diagnozo aktivne tuberkuloze, ne smete uvesti zdravljenja z zdravilom Zessly (glejte poglavje 4.3).

Pri sumu na latentno tuberkulozo se posvetujte z zdravnikom, izkušenim v zdravljenju tuberkuloze. V vseh spodaj opisanih okoliščinah, je treba zelo skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji zdravljenja z zdravilom Zessly.

V primeru diagnoze neaktivne (latentne) tuberkuloze, morate uvesti zdravljenje za latentno tuberkulozo z antituberkulozno terapijo, še pred uvedbo zdravila Zessly, v skladu z lokalnimi priporočili.

Pri bolnikih, ki imajo več dejavnikov tveganja oziroma pomembne dejavnike tveganja za tuberkulozo in pri katerih je bil test na latentno tuberkulozo negativen, premislite, ali bi bilo treba pri njih pred uvedbo zdravila Zessly najprej zdraviti tuberkulozo.

O potrebi po predhodnem zdravljenju tuberkuloze premislite tudi, preden boste uvedli zdravilo Zessly pri bolniku, ki ima latentno ali aktivno tuberkulozo v pretekli anamnezi in pri katerem ni mogoče zagotovo potrditi, da je prejel zadostno zdravljenje.

Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, so med in po zdravljenju latentne tuberkuloze poročali o nekaj primerih pojava aktivne tuberkuloze.

Vsem bolnikom morate naročiti, naj pridejo k zdravniku, če se v času zdravljenja z zdravilom Zessly ali po njem pojavijo znaki ali simptomi, ki kažejo na tuberkulozo (npr. trdovraten kašelj, hujšanje ali nekoliko zvišana telesna temperatura).

Invazivne glivične okužbe

Če se pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Zessly, razvije resna sistemska bolezen, je treba posumiti na invazivno glivično okužbo, kot so aspergiloza, kandidiaza, pnevmocistoza, histoplazmoza, kokcidiodomikoza ali blastomikoza, poleg tega pa je pri teh bolnikih že zgodaj v poteku preiskav potreben posvet z zdravnikom, ki ima strokovno znanje iz diagnostike in zdravljenja invazivnih glivičnih okužb. Invazivne glivične okužbe lahko namesto v obliki lokalizirane nastopajo v obliki diseminirane bolezni, poleg tega pa sta lahko pri nekaterih bolnikih z aktivno okužbo testa na antigen in protitelesa negativna. Med izvajanjem diagnostičnih preiskav je treba razmisliti o ustreznem empiričnem protiglivičnem zdravljenju, upoštevajoč tako tveganje za hudo glivično okužbo kot tudi tveganja samega protiglivičnega zdravljenja.

Pri bolnikih, ki so živeli ali potovali v kraje, kjer so endemične invazivne glivične okužbe, kot so histoplazmoza, kokcidiodomikoza ali blastomikoza, je treba skrbno pretehtati koristi in tveganja zdravljenja z zdravilom Zessly, preden bolniku uvedete to zdravilo.

Crohnova bolezen s fistulami

Pri bolnikih s fistulirajočo Crohnovo boleznijo z akutnimi gnojnimi fistulami ne smete uvesti terapije z zdravilom Zessly, dokler ne izključite možnosti, da obstaja nekje vir okužbe, na primer absces (glejte poglavje 4.3).

Reaktivacija hepatitisa B (HBV)

Pri bolnikih, ki so prejeli antagonist TNF, na primer infliksimab, in ki so bili kronični prenašalci virusa hepatitisa B, je prišlo do reaktivacije hepatitisa B. V nekaterih primerih je prišlo celo do smrti bolnika.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zessly, morate bolnike testirati na okužbo z virusom hepatitisa B (HBV). Pri tistih bolnikih, ki imajo pozitiven izvid na okužbo z virusom HBV, je priporočljiv tudi posvet z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem hepatitisa B. Prenašalce virusa HBV, ki potrebujejo zdravljenje z zdravilom Zessly, je treba ves čas zdravljenja in še več mesecev po prekinitvi oz. zaključku zdravljenja skrbno spremljati, da pri njih ugotovite morebitne znake in simptome aktivne okužbe z virusom HBV. Ni zadostnih podatkov o zdravljenju prenašalcev virusa HBV s protivirusno terapijo ob uporabi antagonista TNF za preprečevanje reaktivacije hepatitisa B. Pri bolnikih, pri katerih se ponovno aktivira okužba s HBV, je treba zdravilo Zessly ukiniti in uvesti učinkovito protivirusno terapijo z ustreznimi podpornimi ukrepi.

Pojavi na jetrih, žolčniku in žolčevodih

Med izkušnjami z infliksimabom v obdobju trženja so opazili primere zlatenice in neinfekcijskega hepatitisa in nekateri od njih so imeli značilnosti avtoimunskega hepatitisa. V osamljenih primerih je prišlo do odpovedi jeter, ki je zahtevala transplantacijo jeter ali povzročila smrt. Bolnike s simptomi ali znaki motenj delovanja jeter morate pregledati oz. opraviti preiskave, da ugotovite morebitne znake poškodbe jeter. Če se pojavi zlatenica in/ali zvišanje vrednosti ALT ≥ 5 -kratno zgornjo mejo normale, prenehajte z uporabo zdravila Zessly in temeljito raziščite vzroke za nenormalne izvide.

Sočasno zdravljenje z zaviralcem TNF $_{\alpha}$ in anakinro

V kliničnih študijah, v katerih so sočasno uporabljali anakinro in drug zaviralec TNF $_{\alpha}$ - etanercept, so opazili resne okužbe in nevtropenijo, ni pa bilo nikakršnih dodatnih koristnih kliničnih učinkov v primerjavi z uporabo samega etanercepta. Glede na vrsto neželenih učinkov, ki so jih opazili pri kombinirani terapiji z etanerceptom in anakinro, lahko podobni toksični učinki nastopijo tudi kot posledica kombiniranja anakinre in drugih zaviralcev TNF $_{\alpha}$. Kombiniranje zdravila Zessly in anakinre torej ni priporočljivo.

Sočasna uporaba zaviralcev TNF-alfa in abatacepta

V kliničnih študijah je bila sočasna uporaba antagonistov TNF in abatacepta povezana z večjim tveganjem za okužbe (vključno z resnimi okužbami) kot pa uporaba samih antagonistov TNF, čeprav ni prišlo do povečanja kliničnega učinka. Kombiniranje zdravila Zessly in abatacepta torej ni priporočljivo.

Sočasna uporaba z drugimi biološkimi zdravili

Na voljo ni zadostnih podatkov o sočasni uporabi infliksimaba z drugimi biološkimi zdravili, ki se uporabljajo za enako zdravljenje kot infliksimab. Sočasne uporabe infliksimaba s temi biološkimi zdravili ne priporočamo zaradi možnosti povečanega tveganja za okužbe in drugih možnih farmakoloških interakcij.

Prehod na zdravljenje z drugim biološkim zdravilom tipa DMARD

Pri prehodu z enega biološkega zdravila na drugega je potrebna previdnost, bolnike pa je treba še naprej spremljati, ker se zaradi prekrivanja biološke učinkovitosti lahko še poveča tveganje za neželene učinke, vključno z okužbami.

Cepjenja

Priporočljivo je, da bolniki pred uvajanjem zdravljenja z infliksimabom, če je mogoče, opravijo vsa cepjenja v skladu s trenutnimi veljavnimi smernicami za cepljenje. Bolniki, ki prejemajo infliksimab, lahko sočasno prejmejo cepiva, razen živih cepiv (glejte poglavji 4.5 in 4.6).

V podskupini 90 odraslih bolnikov z revmatoidnim artritisom iz študije 2 se je učinkovito dvakratno zvišanje titrov protiteles pri polivalentnem pnevmokoknem cepivu pokazalo pri podobnem deležu bolnikov iz vsake zdravljene skupine (metotreksat in: placebo [n = 17], infliksimab v odmerku 3 mg/kg [n = 27] ali infliksimab v odmerku 6 mg/kg [n = 46]), kar kaže, da infliksimab ni motil od celic T neodvisnih humoralnih imunskih odgovorov. Vseeno pa študije iz objavljene literature za različne indikacije (npr. revmatoidni artritis, psoriaza, Crohnova bolezen) nakazujejo, da cepljenja z neživimi cepivi med prejetjem anti-TNF terapije, vključno z infliksimabom, lahko izzovejo manjši imunski odgovor kot pri bolnikih, ki ne prejema anti-TNF terapije.

Živa cepiva/povzročitelji okužb v terapevtske namene

Pri bolnikih, ki prejema anti-TNF terapijo, je na voljo malo podatkov o odzivu na cepljenje z živimi cepivi ali o sekundarnem prenosu okužbe, povzročene z živimi cepivi. Uporaba živih cepiv lahko povzroči klinične okužbe, vključno z razsejanimi okužbami. Sočasna uporaba živih cepiv in zdravila Zessly ni priporočljiva.

Izpostavljenost dojenčka *in utero*

Pri dojenčkih, ki so bili *in utero* izpostavljeni infliksimabu, so poročali o smrtnem izidu zaradi razsejane okužbe s Calmette-Guerinovim bacilom (BCG) po cepljenju s cepivom BCG po rojstvu. Z uporabo živih cepiv pri dojenčkih, ki so bili *in utero* izpostavljeni infliksimabu, je priporočljivo počakati dvanajst mesecev po rojstvu. Če serumskih koncentracij infliksimaba pri dojenčku ni mogoče zaznati ali je bila uporaba infliksimaba omejena na prvo trimesečje nosečnosti, se lahko razmisli o uporabi živega cepiva prej, če obstaja jasna klinična korist za posameznega dojenčka (glejte poglavje 4.6).

Izpostavljenost dojenčka preko materinega mleka

Uporaba živega cepiva pri dojenem dojenčku, medtem ko mati prejema infliksimab, ni priporočljiva, razen če serumske koncentracije infliksimaba pri dojenčku niso zaznane (glejte poglavje 4.6).

Povzročitelji okužb v terapevtske namene

Uporaba povzročiteljev okužb, kot so žive oslabiljene bakterije (npr. instilacija BCG v sečni mehur za zdravljenje raka), v druge terapevtske namene lahko povzroči klinične okužbe, vključno z razsejanimi okužbami, zato priporočamo, da jih ne dajete sočasno z zdravilom Zessly.

Avtoimunski procesi

Relativno pomanjkanje TNF_{α} kot posledica anti-TNF terapije lahko sproži avtoimunski proces. Če se po zdravljenju z zdravilom Zessly pri bolniku pojavijo simptomi, ki kažejo na lupusu podoben sindrom, in je bolnik pozitiven na protitelesa proti dvojnoverižni DNA, ne sme več prejeti tega zdravila (glejte poglavje 4.8).

Nevrološki pojavi

Uporaba zaviralcev TNF vključno z infliksimabom je bila povezana s primeri novega pojava oz. poslabšanja kliničnih simptomov in/ali z rentgenskimi znaki demielinizirajoče bolezni osrednjega živčevja, vključno z multiplo sklerozo, in demielinizirajoče bolezni perifernega živčevja, vključno z Guillain-Barréjevim sindromom. Pri bolnikih z obstoječo ali nedavno nastalo demielinizirajočo boleznijo morate pred uvedbo terapije z zdravilom Zessly skrbno pretehtati razmerje med tveganji in koristmi anti-TNF zdravljenja za bolnika. Če se pojavijo te motnje, je potrebno razmisliti o ukinitvi zdravila Zessly.

Maligne in limfoproliferativne bolezni

V kontroliranih delih kliničnih študij zaviralcev TNF so opažali več primerov rakavih bolezni, vključno z limfomom med bolniki, ki so prejeli zaviralec TNF, kot pri kontrolni skupini. Med kliničnimi preskušnji infliksimaba za vse odobrene indikacije je bila pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, incidenca limfoma višja od pričakovane za splošno populacijo, vendar se je limfom dejansko pojavljal redko. Pri spremljanju zdravila v obdobju trženja so poročali o primerih levkemije pri bolnikih, zdravljenih z antagonisti TNF. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki imajo dolgotrajno, močno aktivno vnetno bolezen, je osnovno tveganje za limfom in levkemijo povečano, kar dodatno zaplete oceno tveganja.

V poskusnem kliničnem preskušanju za ovrednotenje uporabe infliksimaba pri bolnikih z zmerno do hudo kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) so poročali o večjem številu malignomov pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, kot pri tistih iz kontrolne skupine. Vsi bolniki so imeli v anamnezi močno kajenje. Pri odločanju o uvedbi zdravljenja pri bolnikih, ki so težki kadilci in imajo zato povečano tveganje za nastanek rakave bolezni, je potrebna previdnost.

Glede na sedanje znanje ni mogoče izključiti tveganja za pojav limfomov ali drugih malignih bolezni pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci TNF (glejte poglavje 4.8). Previdnost je potrebna tudi pri odločanju o uvedbi zdravljenja z zaviralci TNF pri bolnikih z rakavimi boleznimi v pretekli anamnezi ter pri odločanju o tem, ali naj nadaljujete z zdravljenjem pri bolnikih, pri katerih se pojavi nov nova rakava bolezen.

Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih s psoriazo in obsežno imunosupresivno terapijo ali daljšim zdravljenjem s PUVA v anamnezi.

Pri otrocih, mladostnikih in mlajših odraslih (do 22 let starosti), ki so se zdravili z zaviralci TNF (začetek zdravljenja je bil pri starosti ≤ 18 let), vključno z infliksimabom po postavitvi zdravila na trg, so poročali o pojavu malignomov, od katerih so bili nekateri smrtni. Približno v polovici primerov je šlo za limfome, drugi primeri pa so zadevali več različnih malignomov, med drugim tudi redke malignome, ki se običajno pojavljajo ob imunosupresiji. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zaviralci TNF, torej ni mogoče izključiti tveganja za nastanek malignomov.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF, vključno z infliksimabom, so v obdobju trženja zdravila poročali o primerih hepatospleničnega limfoma celic T (HSTCL). Ta redka oblika limfoma celic T ima zelo agresiven potek bolezni, običajno s smrtnim izidom. Skoraj vsi bolniki so bili zdravljeni z AZA ali 6-MP, bodisi sočasno z zaviralcem TNF ali neposredno pred uporabo zaviralca TNF. Velika večina primerov, kjer je bilo vpleten infliksimab, se je pojavila pri bolnikih s Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom. Večinoma je šlo za mladostnike ali mlajše odrasle moške.

Natančno je treba pretehtati potencialno tveganje pri sočasnem dajanju AZA ali 6-MP z zdravilom Zessly. Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, ne moremo izključiti tveganja za pojav hepatospleničnega limfoma celic T (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF, vključno z infliksimabom, so poročali o melanomu in karcinomu Merklovih celic (glejte poglavje 4.8). Priporočljivo je periodično pregledovanje kože, predvsem pa za tiste bolnike z dejavniki tveganja za kožnega raka.

V populacijski retrospektivni kohortni študiji, v kateri so uporabili podatke iz švedskih nacionalnih zdravstvenih registrov, so ugotovili povečano pojavnost raka materničnega vratu pri ženskah z revmatoidnim artritisom in zdravljenih z infliksimabom, v primerjavi z bolnicami, ki še niso prejemale bioloških zdravil, ali s splošno populacijo, vključno s starejšimi od 60 let. Pri ženskah, zdravljenih z zdravilom Zessly, vključno s starejšimi od 60 let, je treba nadaljevati s periodičnimi presejalnimi testi.

Pri vseh bolnikih z ulceroznim kolitisom, pri katerih obstaja povečano tveganje za displazijo ali karcinom kolona (na primer pri bolnikih z dolgotrajnim ulceroznim kolitisom ali primarnim sklerozantnim holangitisom) ter pri tistih, ki imajo displazijo ali karcinom kolona v pretekli anamnezi, morate redno opravljati presejalne teste za displazijo, tako pred zdravljenjem kot med samo boleznijo. Med te teste sodijo na primer kolonoskopija in biopsije, v skladu z lokalnimi priporočili. Dosedanji podatki ne kažejo, da zdravljenje z infliksimabom vpliva na tveganje za nastanek displazije ali karcinoma kolona.

Ker verjetnost povečanega tveganja za nastanek karcinoma pri bolnikih z novo diagnosticirano displazijo, ki se zdravijo z infliksimabom, ni ugotovljena, mora zdravnik skrbno pretehtati tveganje in koristi nadaljevanja zdravljenja za posameznega bolnika.

Srčno popuščanje

Zdravilo Zessly morate uporabljati previdno pri bolnikih z blagim srčnim popuščanjem (razred I/II po NYHA). Bolnike morate skrbno spremljati. Zdravljenja z zdravilom Zessly ne smete nadaljevati pri bolnikih, pri katerih se pojavijo ali poslabšajo simptomi srčnega popuščanja (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Hematološke reakcije

Pri bolnikih, ki so jemali zaviralce TNF, vključno z infliksimabom, so poročali o pojavu pancitopenije, levkopenije, nevtropenije in trombocitopenije. Vsem bolnikom svetujte, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na krvno diskrazijo (npr. trdovratna zvišana telesna temperatura, podplutbe, krvavitve in bledica). Pri bolnikih s potrjenimi bistvenimi hematološkimi anomalijami lahko tudi ukinete zdravljenje z zdravilom Zessly.

Drugo

Če je načrtovan kirurški poseg, je treba upoštevati dolgo razpolovno dobo infliksimaba. Bolnika, pri katerem je med zdravljenjem z zdravilom Zessly potreben kirurški poseg, je treba skrbno spremljati glede infekcijskih in neinfekcijskih zapletov ter ustrezno ukrepati (glejte poglavje 4.8).

Neodzivanje na zdravljenje pri Crohnovi bolezni lahko kaže na prisotnost stalne fibrozne strikture, zaradi katere bo morda potrebno kirurško zdravljenje. Ni dokazov, da bi infliksimab poslabšal ali povzročil nastanek fibroznih striktur.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, ki so bili stari 65 let ali več, je bila incidenca resnih okužb večja kot pri bolnikih, ki so bili mlajših od 65 let. Nekatere od teh okužb so se končale s smrtjo. Pri zdravljenju starejših je torej treba posvetiti posebno pozornost tveganju za nastanek okužbe (glejte poglavje 4.8).

Pediatrična populacija

Okužbe

V kliničnih študijah so o okužbah poročali pogosteje pri pediatričnih bolnikih kot pri odraslih bolnikih (glejte poglavje 4.8).

Cepjenja

Priporočljivo je, da se pri pediatričnih bolnikih pred uvajanjem zdravila Zessly, če je mogoče, opravijo vsa cepjenja v skladu s trenutnimi smernicami za cepljenje. Pediatrični bolniki, ki prejemajo infliksimab, lahko sočasno prejmejo cepiva, razen živih cepiv (glejte poglavji 4.5 in 4.6).

Maligne in limfoproliferativne bolezni

Pri otrocih, mladostnikih in mlajših odraslih (do 22 let starosti), ki so se zdravili z zaviralci TNF (z začetkom zdravljenja pri starosti ≤ 18 let), vključno z infliksimabom tekom trženja zdravila, so poročali o pojavu malignomov, od katerih so bili nekateri smrtni. Približno v polovici primerov je šlo za limfome, drugi primeri pa so zadevali več različnih malignomov, med drugim tudi redke malignome, ki so običajno povezani z imunosupresijo. Pri otrocih in mladostnikih, ki se zdravijo z zaviralci TNF, tveganja za nastanek malignomov ni mogoče izključiti.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci TNF, vključno z infliksimabom, so v obdobju trženja zdravila poročali o primerih hepatospleničnega limfoma celic T (HSTCL). Ta redka oblika limfoma celic T ima zelo agresiven potek bolezni, običajno s smrtnim izidom. Skoraj vsi bolniki so bili zdravljeni z AZA ali 6-MP, bodisi sočasno z zaviralcem TNF ali neposredno pred uporabo zaviralca TNF. Velika večina primerov, kjer je bil vpleten infliksimab, se je pojavila pri bolnikih s Crohново boleznijo ali ulceroznim kolitisom. Večinoma je šlo za mladostnike ali mlajše odrasle moške. Natančno je treba pretehtati potencialno tveganje pri sočasnem dajanju AZA ali 6-MP z zdravilom Zessly. Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, ne moremo izključiti tveganja za pojav hepatospleničnega limfoma celic T (glejte poglavje 4.8).

Vsebnost natrija

Zdravilo Zessly vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Vendar pa je zdravilo Zessly razredčeno z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija (glejte poglavje 6.6).

Vsebnost polisorbata

Zdravilo Zessly vsebuje 0,5 mg polisorbata 80 (E 433) v eni viali, kar je enako 0,05 mg/ml v rekonstituirani raztopini. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Obstajajo znaki, da sočasna uporaba metotreksata in drugih imunomodulatorjev pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom in Crohnovo boleznijo zmanjša tvorbo protiteles proti infliksimabu in poveča koncentracijo infliksimaba v plazmi. Ti izsledki pa so nezanesljivi zaradi pomanjkljivosti metod, uporabljenih za serumske analize infliksimaba in protiteles proti njemu.

Ni videti, da bi imeli kortikosteroidi klinično pomemben vpliv na farmakokinetiko infliksimaba.

Kombiniranje zdravila Zessly z drugimi biološkimi zdravili za zdravljenje enakih bolezni kot z zdravilom Zessly, vključno z anakinro in abataceptom, ni priporočljivo (glejte poglavje 4.4).

Priporočamo, da živih cepiv ne dajete sočasno z zdravilom Zessly. Poleg tega priporočamo, da dojenčkom, ki so bili *in utero* izpostavljeni infliksimabu, 12 mesecev po rojstvu ne dajete živih cepiv. Če serumskih koncentracij infliksimaba pri dojenčku ni mogoče zaznati ali je bila uporaba infliksimaba omejena na prvo trimesečje nosečnosti, se lahko razmisli o uporabi živega cepiva prej, če obstaja jasna klinična korist za posameznega dojenčka (glejte poglavje 4.4).

Uporaba živega cepiva pri dojenem dojenčku, medtem ko mati prejema infliksimab, ni priporočljiva, razen če serumske koncentracije infliksimaba pri dojenčku niso zaznane (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Priporočamo, da povzročiteljev okužb v terapevtske namene ne dajete sočasno z zdravilom Zessly (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo za preprečevanje nosečnosti razmisliti o uporabi ustrezne kontracepcije in z njo nadaljevati še najmanj 6 mesecev po zaključku zdravljenja z zdravilom Zessly.

Nosečnost

Manjše število prospektivno zbranih podatkov o izpostavljenosti infliksimabu med nosečnostjo, ki se je končala z rojstvom živorojenega otroka z znanimi izidi, vključno s približno 1100 primeri izpostavljenosti infliksimabu v prvem trimesečju, ne kaže na zvečano stopnjo malformacij pri novorojencih.

Na podlagi severnoevropske opazovalne študije so pri ženskah, ki so bile v nosečnosti izpostavljene infliksimabu (z ali brez imunomodulatorjev/kortikosteroidov, 270 nosečnosti), v primerjavi z ženskami, ki so bile izpostavljene samo imunomodulatorjem in/ali kortikosteroidom (6460 nosečnosti), opazili zvečano tveganje (OR; 95-% IZ; vrednost p) za carski rez (1,50; 1,14–1,96; p = 0,0032), prezgodnji porod (1,48; 1,05–2,09; p = 0,024), majhnost glede na gestacijsko starost (2,79; 1,54–5,04; p = 0,0007) in nizko porodno težo (2,03; 1,41–2,94; p = 0,0002). Morebitni prispevek izpostavljenosti infliksimabu in/ali resnost obstoječe bolezni pri teh izidih ostajata nejasna.

Ker infliksimab zavira TNF_{α} , lahko pri uporabi v času nosečnosti vpliva na normalni imunski odziv novorojenčka. Študija razvojne toksičnosti, opravljena na miših z uporabo analognih protiteles, ki selektivno zavirajo delovanje mišjega TNF_{α} , ni pokazala nobenih znakov toksičnosti za mater, embriotoksičnosti ali teratogenosti zdravila (glejte poglavje 5.3).

Na voljo je malo kliničnih izkušenj. Infliksimab se med nosečnostjo lahko uporablja le, če je nujno potrebno.

Infliksimab prehaja skozi posteljico in so ga vse do 12 mesecev po rojstvu zaznali v serumu dojenčkov. Po *in utero* izpostavitvi infliksimabu imajo dojenčki lahko povečano tveganje za okužbe, vključno z resno razsejano okužbo, ki je lahko smrtna. Pri dojenčkih, ki so bili *in utero* izpostavljeni infliksimabu, cepljenje z živimi cepivi (npr. s cepivom BCG) ni priporočljivo še 12 mesecev po rojstvu (glejte poglavji 4.4 in 4.5). Če serumskih koncentracij infliksimaba pri dojenčku ni mogoče

zaznati ali je bila uporaba infliksimaba omejena na prvo trimesečje nosečnosti, se lahko razmisli o uporabi živega cepiva prej, če obstaja jasna klinična korist za posameznega dojenčka. Poročali so tudi o primerih agranulocitoze (glejte poglavje 4.8).

Dojenje

Maloštevilni podatki iz objavljene literature kažejo, da so infliksimab zaznali v nizkih koncentracijah v materinem mleku pri človeku, v koncentracijah do 5 % ravni v materinem serumu. Infliksimab so zaznali tudi v serumu dojenčka po izpostavljenosti infliksimabu preko materinega mleka. Čeprav se pričakuje, da bo sistemska izpostavljenost pri dojenem dojenčku majhna, saj se infliksimab v veliki meri razgradi v prebavnem traktu, uporaba živih cepiv pri dojenem dojenčku, ko mati prejema infliksimab, ni priporočljiva, razen če serumske koncentracije infliksimaba pri dojenčku niso zaznane. O uporabi infliksimaba med dojenjem se lahko razmisli.

Plodnost

Ni zadostnih predkliničnih podatkov, da bi lahko sklepali o učinkih infliksimaba na plodnost in splošno sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Zessly ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri uporabi infliksimaba se lahko pojavi omotica (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Najpogostejši neželeni učinek zdravila, o katerem so poročali v kliničnih študijah, je bila okužba zgornjih dihal, ki se je pojavila pri 25,3 % bolnikov, zdravljenih z infliksimabom, in pri 16,5 % bolnikov iz kontrolne skupine. Med najresnejše, z uporabo zaviralcev TNF povezane neželene učinke zdravila, o katerih so poročali pri uporabi infliksimaba, sodijo reaktivacija HBV, kongestivno srčno popuščanje (CHF, congestive heart failure), resne okužbe (vključno s sepsa, oportunističnimi okužbami in TB), serumska bolezen (zapoznele preobčutljivostne reakcije), hematološke reakcije, sistemski eritematozni lupus/lupusu podoben sindrom, demielinizirajoče bolezni, dogodki povezani z jetri ali žolčnikom, limfom, hepatosplenični limfom celic T (HSTCL), levkemija, karcinom Merklvih celic, melanom, pojav malignomov pri otrocih, sarkoidoza/sarkoidozi podobne reakcije, črevesni ali perianalni absces (pri Crohnovi bolezni) ter resne z infuzijo povezane reakcije (glejte poglavje 4.4).

Tabelarični pregled neželenih učinkov

V Preglednici 1 so podani neželeni učinki, ki so bili zbrani v kliničnih študijah, in tisti, ki so jih prijavljali v okviru izkušenj v obdobju trženja, od tega jih je bilo nekaj s smrtnim izidom. V okviru razvrstitve po organskih sistemih so neželeni učinki razvrščeni po naslednjih kategorijah pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1

Neželeni učinki v kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila

<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	
zelo pogosti:	virusna okužba (npr. gripa, okužba s herpes virusom)
pogosti:	bakterijske okužbe (npr. sepsa, celulitis, absces)
občasni:	tuberkuloza, glivične okužbe (npr. kandidiaza, onihomikoza)
redki:	meningitis, oportunistične okužbe (npr. invazivne glivične okužbe [pnevmocistoza, histoplazmoza, aspergiloza, kokcidioidomikoza, kriptokokoza, blastomikoza], bakterijske okužbe [okužbe z atipičnimi mikobakterijami, listerioza, salmoneloza] in virusne okužbe [s citomegalovirusom]), okužbe s paraziti, reaktivacija hepatitisa B
neznana pogostnost:	okužba po cepljenju (po <i>in utero</i> izpostavitvi infliksimabu)*
<i>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</i>	
redki:	limfom, ne-Hodgkinov limfom, Hodgkinova bolezen, levkemija, melanom, rak materničnega vratu
neznana pogostnost:	hepatosplenični limfom celic T (primarno pri mladostnikih in mlajših odraslih moških s Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom), karcinom Merklvih celic, Kaposijev sarkom
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	
pogosti:	nevtropenija, levkopenija, anemija, limfadenopatija
občasni:	trombocitopenija, limfopenija, limfocitoza
redki:	agranulocitoza (vključno pri dojenčkih, ki so bili in utero izpostavljeni infliksimabu), trombotična trombocitopenična purpura, pancitopenija, hemolitična anemija, idiopatska trombocitopenična purpura
<i>Bolezni imunskega sistema</i>	
pogosti:	alergijski simptomi v dihalih
občasni:	anafilaktična reakcija, lupusu podoben sindrom, serumska bolezen ali reakcija, podobna serumski bolezni
redki:	anafilaktični šok, vaskulitis, sarkoidni podobna reakcija
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	
občasni:	dislipidemija)
<i>Psihiatrične motnje</i>	
pogosti:	depresija, nespečnost
občasni:	amnezija, vznemirjenost, zmedenost, zaspanost, živčnost
redki:	apatija

<i>Bolezni živčevja</i>	
zelo pogosti:	glavobol
pogosti:	vrtočlavi, omotica, hipestezijske, parestezijske
občasni:	epileptični napadi, nevropatija
redki:	transverzni mielitis, demielinizirajoče bolezni osrednjega živčevja (bolezen, podobna multipli sklerozi, in optični nevritis), periferne demielinizirajoče bolezni (na primer Guillain-Barréjev sindrom, kronična vnetna demielinizirajoča polinevropatija in multifokalna motorna nevropatija)
neznana pogostnost:	cerebrovaskularni insulti v tesni časovni povezanosti z infuzijo.
<i>Očesne bolezni</i>	
pogosti:	konjunktivitis
občasni:	keratitis, periorbitalni edem, hordeolum
redki:	endoftalmitis
neznana pogostnost:	prehodna izguba vida, ki nastopi med infundiranjem ali v roku 2 ur po infundiranju
<i>Srčne bolezni</i>	
pogosti:	tahikardija, palpitacije
občasni:	srčno popuščanje (novo nastalo ali poslabšanje), aritmija, sinkopa, bradikardija
redki:	cianoza, perikardni izliv
neznana pogostnost:	ishemija miokarda ali miokardni infarkt
<i>Žilne bolezni</i>	
pogosti:	hipotenzija, hipertenzija, ekhimoza, navali vročine, zardevanje
občasni:	periferna ishemija, tromboflebitis, hematoma
redki:	odpoved krvnega obtoka, petehije, vazospazem
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	
zelo pogosti:	okužba zgornjih dihal, sinusitis
pogosti:	okužbe spodnjih dihal (npr. bronhitis, pljučnica), dispneja, epistaksa
občasni:	pljučni edem, bronhospazem, plevritis, plevralni izliv
redki:	intersticijska pljučna bolezen (vključno s hitro napredujočo boleznijo, pljučno fibrozo in pnevmonitisom)
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti:	trebušne bolečine, slabost
pogosti:	krvavitev iz prebavil, driska, dispepsija, gastroezofagealni refluks, zaprtje
občasni:	perforacija črevesja, stenoza črevesja, divertikulitis, pankreatitis, heilitis
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>	
pogosti:	nenormalno delovanje jeter, zvišane vrednosti transaminaz
občasni:	hepatitis, hepatocelularna okvara, holecistitis
redki:	avtoimuni hepatitis, zlatenica
neznana pogostnost:	jetna odpoved

<i>Bolezni kože in podkožja</i>	
pogosti:	novo nastala in poslabšana psoriza, vključno s pustulozno psorizo (predvsem na dlaneh in podplatih), urtikarija, izpuščaj, pruritus, hiperhidroza, suha koža, glivični dermatitis, ekcem, alopecija
občasni:	bulozni izpuščaj, seboreja, rozacea, kožni papilom, hiperkeratoza, nenormalne kožne pigmentacije
redki:	toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, furunkuloza, linearna IgA bulozna dermatitoza (LABD), akutna generalizirana eksantematозна pustuloza (AGEP – <i>acute generalised exanthematous pustulosis</i>), lihenoidne reakcije
neznana pogostnost:	poslabšanje simptomov dermatomiozitisa
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>	
pogosti:	artralgija, mialgija, bolečine v hrbtu
<i>Bolezni sečil</i>	
pogosti:	okužba sečil
občasni:	pielonefritis
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>	
občasni:	vaginitis
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
zelo pogosti:	reakcije povezane z infuzijo, bolečine
pogosti:	bolečine v prsih, utrujenost, zvišana telesna temperatura, reakcije na mestu injiciranja, mrzlica, edem
občasni:	slabše celjenje ran
redki:	granulomatozne lezije
<i>Preiskave</i>	
občasni:	pozitiven izvid na avtoprotitelesu, povečanje telesne mase ¹
redki:	nenormalna vrednost faktorja komplementa
<i>Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih</i>	
neznana pogostnost:	zapleti po posegu (vključno z infekcijskimi in neinfekcijskimi zapleti)

* vključno z bovino tuberkulozo (razsejano okužbo BCG), glejte poglavje 4.4

¹ V 12. mesecu nadzorovanega obdobja za klinična preskušanja pri odraslih za vse indikacije je bila mediana povečanja telesne mase 3,50 kg pri preiskovancih, zdravljenih z infliksimabom, v primerjavi s 3,00 kg pri preiskovancih, ki so prejeli placebo. Mediana povečanja telesne mase pri indikacijah vnetnih bolezni črevesja je bila 4,14 kg pri preiskovancih, zdravljenih z infliksimabom, v primerjavi s 3,00 kg pri preiskovancih, ki so prejeli placebo. Mediana povečanja telesne mase pri revmatoloških indikacijah je bila 3,40 kg pri preiskovancih, zdravljenih z infliksimabom, v primerjavi s 3,00 kg pri preiskovancih, ki so prejeli placebo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Z infuzijo povezane reakcije

Z infuzijo povezana reakcija je bila opredeljena v kliničnih študijah kot katerikoli neželeni učinek, ki je nastopil med infuzijo ali 1 uro po infuziji. V kliničnih študijah faze III se je pri 18 % bolnikov zdravljenih z infliksimabom med infundiranjem pojavila z infuzijo povezana reakcija, v primerjavi s 5 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Z infuzijo povezano reakcijo je skupno imel večji odstotek bolnikov, ki so prejeli infliksimab v monoterapiji, kot bolnikov, ki so infliksimab prejeli sočasno z imunomodulatorji. Pri približno 3 % bolnikov so terapijo ustavili zaradi z infuzijo povezanih reakcij in vsi bolniki so okrevali, z ali brez medikamentozne terapije. Med bolniki, zdravljenimi z infliksimabom, ki so imeli z infuzijo povezano reakcijo v času uvajalne faze zdravljenja do 6. tedna, je v času vzdrževalnega zdravljenja, to je od 7. do 54. tedna, z infuzijo povezano reakcijo imelo 27 % bolnikov. Med bolniki, ki niso imeli z infuzijo povezane reakcije v času uvajalne faze zdravljenja, pa je imelo to reakcijo v času vzdrževalnega zdravljenja 9 % bolnikov.

V klinični študiji pri bolnikih z revmatoidnim artritisom so pri prvih 3 infuzijah zdravilo infundirali v času 2 ur, pozneje pa so pri tistih bolnikih, ki niso imeli resne z infuzijo povezane reakcije, trajanje infuzij skrajšali na 40 minut, vendar ne manj. V tem preskušanju je 66 % bolnikov (686 od 1040) prejelo najmanj eno skrajšano infuzijo v trajanju 90 minut ali manj, 44 % bolnikov (454 od 1040) pa je prejelo najmanj eno skrajšano infuzijo v trajanju 60 minut ali manj. Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, ki so prejeli najmanj eno skrajšano infuzijo, so se z infuzijo povezane reakcije pojavljale pri 15 % bolnikov, resne z infuzijo povezane reakcije pa pri 0,4 % bolnikov.

V klinični študiji pri bolnikih s Crohnovo boleznijo so se z infuzijo povezane reakcije pojavile pri 16,6 % (27/163) bolnikov, ki so prejeli infliksimab v monoterapiji, pri 5 % (9/179) bolnikov, ki so prejeli infliksimab v kombinaciji z AZA, in pri 5,6 % (9/161) bolnikov, ki so prejeli AZA v monoterapiji. Pojavila se je ena resna z infuzijo povezana reakcija (< 1 %), in sicer pri bolniku na monoterapiji z infliksimabom.

V okviru izkušenj v obdobju trženja je bila uporaba infliksimaba povezana s primeri anafilaktoidnih reakcij, vključno z edemom grla ali žrela in hudega bronhospazma, ter epileptičnimi napadi (glejte poglavje 4.4).

Poročali so o primerih prehodne izgube vida, ki je nastopila med infundiranjem ali v roku 2 ur po prejemu infuzije infliksimaba. Poročali so o dogodkih (nekaterih s smrtnim izidom) ishemijske miokarda/miokardnega infarkta in aritmije, nekaterih v tesni časovni povezanosti z infundiranjem infliksimaba; prav tako so v tesni časovni povezanosti z infundiranjem infliksimaba poročali o cerebrovaskularnih insultih.

Z infuzijo povezane reakcije po ponovni uvedbi infliksimaba

Pri bolnikih z zmerno do hudo psoriazijo je bila načrtovana klinična študija za oceno učinkovitosti in varnosti dolgotrajnega vzdrževalnega zdravljenja v primerjavi s ponovnim dajanjem uvodne sheme zdravljenja z infliksimabom (največ štiri infuzije v 0., 2., 6. in 14. tednu) po izbruhu bolezni. Ti bolniki niso sočasno prejeli nobenih drugih imunosupresivnih zdravil. V kraku za ponovno zdravljenje so imeli 4 % bolnikov (8/219) resno z infuzijo povezano reakcijo, v primerjavi z < 1 % bolnikov (1/222) na vzdrževalnem zdravljenju. Večina resnih z infuzijo povezanih reakcij se je pojavila v času, ko so prejeli drugo infuzijo zdravila v 2. tednu zdravljenja. Časovni razmik med zadnjim vzdrževalnim odmerkom zdravila in prvim odmerkom pri ponovni uporabi uvodne sheme je bil od 35 do 231 dni. Med simptome so sodili dispneja, urtikarija, obrazni edem in hipotenzija, pojavili pa so se tudi drugi simptomi. V vseh primerih je bilo zdravljenje z infliksimabom ukinjeno in/ali so bolniku uvedli drugo zdravljenje, znaki in simptomi bolezni pa so izginili.

Pozna preobčutljivost

V kliničnih študijah so bile pozne preobčutljivostne reakcije občasne in so se pojavile po premoru brez prejemanja infliksimaba, krajšem od enega leta. Pri študijah psoriazije so se reakcije pozne

preobčutljivosti pojavile v zgodnjih fazah terapije. Med znaki in simptomi so bili mialgija in/ali artralgija z zvišano telesno temperaturo in/ali izpuščajem, pri nekaterih bolnikih pa so se pojavili srbenje, edem obraza, dlani ali ustnic, disfagija, urtikarija, vnetje žrela in glavobol.

Podatki o incidenci poznih preobčutljivostnih reakcij po premoru brez infliksimaba, daljšem od enega leta, so nezadostni, vendar maloštevilni podatki iz kliničnih preskušanj kažejo povečano tveganje za pozno preobčutljivost pri povečevanju premora brez infliksimaba (glejte poglavje 4.4).

V enoletni študiji z večkratnimi infuzijami zdravila pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, je bila incidenca reakcij, podobnih serumski bolezni, 2,4 %.

Imunogenost

Pri bolnikih, pri katerih so se pojavila protitelesa proti infliksimabu, je verjetnost za pojav z infuzijo povezanih reakcij večja (približno 2 do 3-krat). Zdi se, da sočasna uporaba zdravil za zaviranje imunske odzivnosti zmanjša pogostnost z infuzijo povezanih reakcij.

V kliničnih študijah z uporabo enega ali večih odmerkov infliksimaba od 1 do 20 mg/kg so protitelesa proti infliksimabu našli pri 14 % bolnikov zdravljenih s katerim od zdravil za zaviranje imunske odzivnosti ter pri 24 % bolnikov, ki niso prejeli tovrstnih zdravil. Protitelesa proti infliksimabu so se pojavila pri 8 % bolnikov z revmatoidnim artritisom, ki so prejeli infliksimab po priporočeni shemi večkratnega odmerjanja skupaj z metotreksatom. Pri bolnikih s psoriatičnim artritisom, ki so prejeli odmerek 5 mg/kg z ali brez metotreksata, so našli protitelesa pri skupaj 15 % bolnikov (protitelesa so se pojavila pri 4 % bolnikov, ki so prejeli metotreksat in pri 26 % bolnikov, ki niso prejeli metotreksata na začetku študije). Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, ki so prejeli vzdrževalno terapijo, so se protitelesa proti infliksimabu pojavila pri skupno 3,3 % bolnikov, ki so prejeli imunosupresive, in pri 13,3 % tistih, ki niso prejeli imunosupresivov. Pojavnost protiteles je bila 2 do 3-krat večja pri bolnikih, ki so bili zdravljeni občasno. Zaradi pomanjkljivosti uporabljene metode pa negativen izvid ni izključil možnosti za prisotnost protiteles proti infliksimabu. Pri nekaterih bolnikih, pri katerih so ugotavljali visok titer protiteles proti infliksimabu, so opazili znake zmanjšane učinkovitosti zdravila. Pri bolnikih, ki so jim psoriaro vzdrževalno zdravili z infliksimabom brez spremljajočega imunomodulatorja, so se pri približno 28 % razvila protitelesa proti infliksimabu (glejte poglavje 4.4: "Z infuzijo povezane reakcije in preobčutljivost").

Okužbe

Pri bolnikih, ki so prejeli infliksimab, so opazili tuberkulozo, bakterijske okužbe vključno s sepso in pljučnico, invazivne glivične, virusne in druge oportunistične okužbe. Nekatere od teh okužb so imele tudi smrtni izid. Najpogostejše prijavljene oportunistične okužbe s stopnjo smrtnosti > 5 % so bile pnevmocistoza, kandidiaza, listerioza in aspergiloza (glejte poglavje 4.4).

V kliničnih študijah je bilo 36 % bolnikov, zdravljenih z infliksimabom, zdravljenih tudi zaradi okužbe, v primerjavi z 25 % tistih, ki so prejeli placebo.

V študijah revmatoidnega artritisa so se resne okužbe vključno s pljučnico pojavile pogostejše pri bolnikih zdravljenih z infliksimabom skupaj z metotreksatom, če jih primerjamo s tistimi, zdravljenimi samo z metotreksatom posebno pri odmerkih 6 mg/kg ali višjih (glejte poglavje 4.4)

V spontanah poročilih iz obdobja trženja so okužbe navedene kot najpogostejši resen neželeni učinek. V nekaterih primerih je prišlo celo do smrtnega izida. Skoraj 50 % poročanih primerov smrtnega izida je bilo povezanih z okužbo. Poročali so tudi o primerih tuberkuloze, včasih celo s smrtnim izidom, vključno z miliarno tuberkulozo in tuberkulozo izven pljuč (glejte poglavje 4.4).

Maligne in limfoproliferativne bolezni

V kliničnih študijah z infliksimabom, v katerih je bilo zdravljenih 5780 bolnikov, to pomeni skupaj 5494 bolnikov x let, so odkrili 5 primerov limfoma in 26 nelimfomskih rakavih bolezni,

pri 1600 s placebom zdravljenih bolnikih, to pomeni skupaj 941 bolnikih x letih, pa nič limfomov in 1 nelimfomsko rakavo bolezen.

Pri spremljanju dolgoročne varnosti infliksimaba do 5 let po kliničnih študijah, to pomeni pri skupaj 6234 bolnikih x letih (3210 bolnikov), pa so poročali o 5 primerih limfoma in 38 primerih nelimfomskih rakavih boleznih.

Tudi v obdobju trženja so poročali o primerih malignih boleznih, vključno z limfomom (glejte poglavje 4.4).

V poskusnem kliničnem preskušanju pri bolnikih z zmerno do hudo KOPB, ki so bili bodisi aktivni kadilci ali bivši kadilci, je bilo 157 odraslih bolnikov zdravljenih z infliksimabom v odmerkih, podobnih tistim, ki se uporabljajo pri revmatoidnem artritisu in pri Crohnovi bolezni. Devet od teh bolnikov je dobilo malignom, med njimi eden celo limfom. Mediana dolžine spremljanja bolnikov je bila 0,8 let (incidenca 5,7 % [95-% IZ 2,65 %–10,6 %]). Pri 77 bolnikih iz kontrolne skupine so poročali o enem malignomu (mediana dolžine spremljanja bolnikov je bila 0,8 let, incidenca pa 1,3 % [95-% IZ 0,03 %–7,0 %]). Večina malignomov se je pojavila na pljučih ali na glavi in vratu.

V populacijski retrospektivni kohortni študiji so ugotovili povečano pojavnost raka materničnega vratu pri ženskah z revmatoidnim artritisom in zdravljenih z infliksimabom, v primerjavi z bolnicami, ki še niso prejemale bioloških zdravil, ali s splošno populacijo, vključno s starejšimi od 60 let (glejte poglavje 4.4).

Dodatno so v obdobju trženja poročali o primerih hepatospleničnega limfoma celic T pri bolnikih, ki so se zdravili z infliksimabom. Velika večina teh primerov se je pojavila pri bolnikih s Crohnovo boleznijo in ulceroznim kolitisom, večina od teh pri mladostnikih ali mlajših odraslih moških (glejte poglavje 4.4).

Srčno popuščanje

V študiji faze II, katere cilj je bil ovrednotiti infliksimab pri CHF, so pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, ugotavljali večjo incidenco smrtnosti zaradi poslabšanja srčnega popuščanja, še posebej pri tistih, ki so prejemali večji odmerek 10 mg/kg (dvakrat več od največjega odobrenega odmerka). V tej študiji je bilo 150 bolnikov s srčnim popuščanjem stopnje III do IV po NYHA (iztisni delež levega ventrikla ≤ 35 %) zdravljenih s tremi infuzijami: infliksimab v odmerkih 5 mg/kg, 10 mg/kg ali s placebom več kot 6 tednov. Po 38 tednih je umrlo 9 od 101 bolnikov, zdravljenih z infliksimabom (2 z odmerkom 5 mg/kg in 7 z odmerkom 10 mg/kg), v primerjavi z eno smrtjo pri 49 bolnikih, ki so prejemali placebo. Iz obdobja trženja obstajajo poročila o poslabševanju srčnega popuščanja pri bolnikih, ki so jemali infliksimab, z ali brez ugotovljivih dejavnikov, ki bi lahko poslabšali stanje. Obstajajo tudi poročila iz obdobja trženja o novonastalem srčnem popuščanju, vključno s srčnim popuščanjem pri bolnikih brez znane predhodne srčnožilne bolezni. Nekateri od teh bolnikov so bili tudi mlajši od 50 let.

Pojavi na jetrih, žolčniku in žolčevodih

V kliničnih preskušanjih so opazili blago ali zmerno zvišanje vrednosti ALT in AST pri bolnikih, ki so prejemali infliksimab, brez napredovanja motnje do hude jetrne poškodbe. Opazili so zvišanje vrednosti ALT na ≥ 5 -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (glejte preglednico 2). Zvišanje aminotransferaz (ALT pogosteje kot AST) so opazili pri večjem deležu bolnikov, ki so prejemali infliksimab, kot v kontrolni skupini, in sicer tako med dajanjem infliksimaba v monoterapiji kot pri njegovi uporabi v kombinaciji z drugimi imunosupresivnimi sredstvi. Večinoma so bili nenormalni izvidi aminotransferaz prehodni, pri majhnem številu bolnikov pa je prišlo do dlje časa trajajočega zvišanja. Na splošno bolniki, pri katerih se je pojavilo zvišanje ALT in AST, niso imeli simptomov in nenormalni izvidi so se zmanjšali ali normalizirali bodisi z nadaljevanjem ali z ukinitvijo zdravljenja z infliksimabom, ali pa ob prilagoditvi drugih sočasnih terapij. V okviru izkušenj v obdobju trženja so pri bolnikih, ki so prejemali infliksimab, poročali o primerih zlatenice in hepatitisa, pri nekaterih tudi z znaki avtoimunskega hepatitisa (glejte poglavje 4.4).

Preglednica 2
Delež bolnikov s povišano vrednostjo ALT v kliničnih preskušanjih

Indikacija	Število bolnikov ³		Mediana dolžina spremljanja bolnikov (tedni) ⁴		≥ 3-kratnik ZMN		≥ 5-kratnik ZMN	
	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab	placebo	infliksimab
Revmatoidni artritis ¹	375	1.087	58,1	58,3	3,2 %	3,9 %	0,8 %	0,9 %
Crohnova bolezen ²	324	1.034	53,7	54,0	2,2 %	4,9 %	0,0 %	1,5 %
Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih	N/A	139	N/A	53,0	N/A	4,4 %	N/A	1,5 %
Ulcerozni kolitis	242	482	30,1	30,8	1,2 %	2,5 %	0,4 %	0,6 %
Pediatrični ulcerozni kolitis	N/A	60	N/A	49,4	N/A	6,7 %	N/A	1,7 %
Ankilozirajoči spondilitis	76	275	24,1	101,9	0,0 %	9,5 %	0,0 %	3,6 %
Psoriatični artritis	98	191	18,1	39,1	0,0 %	6,8 %	0,0 %	2,1 %
Psoriza s plaki	281	1.175	16,1	50,1	0,4 %	7,7 %	0,0 %	3,4 %

¹ Bolniki iz *placebo skupine* so prejeli metotreksat, medtem ko so bolniki iz infliksimabove skupine prejeli tako infliksimab kot metotreksat.

² V dveh preskušanjih tretje faze pri Crohnovi bolezni so bolniki iz placebo skupine na začetku obeh študij prejeli začetni odmerek infliksimaba 5 mg/kg, v fazi vzdrževalnega zdravljenja pa so prejeli placebo. Bolniki, ki so jih naključno razporedili v skupino za vzdrževalno zdravljenje s placebom in so potem prešli v skupino za zdravljenje z infliksimabom, so bili pri analizi ALT vključeni v infliksimabovo skupino. V preskušanju IIIb faze pri bolnikih s Crohnovo boleznijo, so bolniki iz placebo skupine, poleg placebo infuzij infliksimaba, prejeli kot kontrolno učinkovino AZA v odmerku 2,5 mg/kg na dan.

³ Število bolnikov, pri katerih so ovrednotili vrednost ALT.

⁴ Mediana dolžine spremljanja bolnikov je bila določena samo z upoštevanjem zdravljenih bolnikov.

Protitelesa proti celičnemu jedru (ANA-anticelular antibodies)/protitelesa proti dvojnoverižni DNA (dsDNA)

Približno polovica bolnikov, zdravljenih z infliksimabom v kliničnih študijah, ki so imeli na začetku negativen izvid na ANA, je imelo med študijo pozitiven izvid na ANA, v primerjavi s približno eno petino bolnikov, ki so prejeli placebo. Protitelesa anti-dsDNA so na novo ugotovili pri približno 17 % bolnikov, zdravljenih z infliksimabom, v primerjavi z 0 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Ob zadnji oceni je bilo 57 % bolnikov, zdravljenih z infliksimabom, še vedno pozitivnih na anti-dsDNA. Poročila o pojavu lupusa in lupusu podobnih sindromov, pa so še vedno občasna (glejte poglavje 4.4).

Pediatrični bolniki

Bolniki z juvenilnim revmatoidnim artritisom

Infliksimab so proučevali v preskušanju pri 120 bolnikih (razpon starosti od 4 do 17 let), ki so imeli aktivni juvenilni revmatoidni artritis kljub zdravljenju z metotreksatom. Ti bolniki so prejeli

uvodno shemo iz treh odmerkov infliksimaba 3 mg/kg oziroma 6 mg/kg (v tednih 0, 2 in 6 oziroma v tednih 14, 16 in 20), potem pa je sledilo vzdrževalno zdravljenje na vsakih 8 tednov, v kombinaciji z metotreksatom.

Z infuzijo povezane reakcije

Z infuzijo povezane reakcije so se pojavile pri 35 % bolnikov z juvenilnim revmatoidnim artritisom, ki so prejemale odmerek 3 mg/kg, v primerjavi s 17,5 % tistih, ki so prejemale odmerek 6 mg/kg. V skupini, ki je infliksimab prejela v odmerku 3 mg/kg, so imeli 4 od 60-tih bolnikov resno z infuzijo povezano reakcijo, pri 3 pa so poročali o možni anafilaktični reakciji (od tega sta 2 sodili med resne z infuzijo povezane reakcije). V skupini, ki je zdravilo prejela v odmerku 6 mg/kg, pa sta imela 2 od 57-tih bolnikov resno z infuzijo povezano reakcijo in eden od njiju je morda imel anafilaktično reakcijo (glejte poglavje 4.4).

Imunogenost

Protitelesa proti infliksimabu so se pojavila pri 38 % bolnikov, ki so prejemale odmerek 3 mg/kg, v primerjavi z 12 % bolnikov, ki so prejemale odmerek 6 mg/kg. Titri protiteles v skupini, ki je prejela odmerek 3 mg/kg, so bili opazno višji kot v tisti, ki je prejela 6 mg/kg.

Okužbe

Okužbe so se pojavile pri 68 % (41/60) otrok, ki so prejemale infliksimab v odmerku 3 mg/kg v času 52 tednov, pri 65 % (37/57) otrok, ki so prejemale infliksimab v odmerku 6 mg/kg v času 38 tednov, in pri 47 % (28/60) otrok, ki so prejemale placebo v času 14 tednov (glejte poglavje 4.4).

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih

O naslednjih neželenih učinkih so poročali pogosteje pri pediatričnih bolnikih s Crohnovo boleznijo (glejte poglavje 5.1) kot pri odraslih bolnikih s Crohnovo boleznijo: anemija (10,7 %), kri v blatu (9,7 %), levkopenija (8,7 %), zardevanje (8,7 %), virusne okužbe (7,8 %), nevtropenija (6,8 %), bakterijske okužbe (5,8 %), alergijske reakcije dihal (5,8 %). Dodatno so poročali o zlomih kosti (6,8 %), vendar vzročna povezava ni bila dokazana. Druge posebnosti so obravnavane v nadaljevanju.

Z infuzijo povezane reakcije

V pediatrični študiji Chronove bolezni se je pri 17,5 % naključno razvrščenih bolnikov pojavila ena oziroma več z infuzijo povezanih reakcij. Ni bilo nobene resne z infuzijo povezane reakcije, dva preiskovanca v pediatrični študiji Chronove bolezni pa sta imela anafilaktično reakcijo, ki ni bila resna.

Imunogenost

Protitelesa na infliksimab so ugotovili pri 3 pediatričnih bolnikih (2,9 %).

Okužbe

V pediatrični študiji Chronove bolezni so o okužbah poročali pri 56,3 % randomiziranih preiskovancih, zdravljenih z infliksimabom. O okužbah so pogosteje poročali pri tistih preiskovancih, ki so prejemale infuzije na vsakih 8 tednov, kot pa pri tistih, ki so jih prejemale na vsakih 12 tednov (73,6 % prvih in 38,0 % drugih). O resnih okužbah so poročali pri 3 preiskovancih iz skupine, ki je infuzije za vzdrževalno zdravljenje prejela na vsakih 8 tednov, in pri 4 preiskovancih iz skupine, ki je te infuzije prejela na vsakih 12 tednov. Najpogosteje prijavljene okužbe so bile okužbe zgornjih dihal in faringitis, medtem ko je bila najpogosteje prijavljena resna okužba absces. Poročali so tudi o treh primerih pljučnice (v enem primeru je šlo za resno pljučnico) in dveh primerih herpes zostra (noben od njiju ni bil resen).

Pediatrični bolniki z ulceroznim kolitisom

Neželeni učinki, o katerih so poročali v preskušanju pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom, so bili večinoma v skladu z neželenimi učinki, o katerih so poročali v študijah pri odraslih bolnikih z ulceroznim kolitisom. V preskušanju pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom so bili najpogostejši neželeni učinki okužba zgornjih dihal, faringitis, bolečine v trebuhu, zvišana telesna temperatura in glavobol. Najpogostejši neželeni učinek je bil poslabšanje ulceroznega kolitisa, pogostnost katerega je bila večja pri bolnikih, ki so zdravilo prejeli na 12 tednov, kot pri bolnikih, ki so zdravilo prejeli na 8 tednov.

Z infuzijo povezane reakcije

Skupaj se je ena ali več infuzijskih reakcij pojavilo pri 8 (13,3 %) od 60 zdravljenih bolnikov, in sicer pri 4 od 22 (18,2 %) v skupini, ki je dobivala vzdrževalno zdravljenje na 8 tednov, in pri 3 od 23 (13,0 %) v skupini, ki je dobivala vzdrževalno zdravljenje na 12 tednov. Resnih infuzijskih reakcij ni bilo. Vse infuzijske reakcije so bile blage ali zmerne.

Imunogenost

Protitelesa proti infliksimabu so v obdobju do konca 54. tedna ugotovili pri 4 (7,7 %) bolnikih.

Okužbe

O okužbah so v preskušanju pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom poročali pri 31 (51,7 %) od 60 zdravljenih bolnikov in 22 (36,7 %) jih je potrebovalo peroralno ali parenteralno protimikrobno zdravljenje. Delež bolnikov z okužbami je bil v preskušanju pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom podoben kot v študiji Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih, a večji od deleža v študijah ulceroznega kolitisa pri odraslih bolnikih. Celotna incidenca okužb v preskušanju pri pediatričnih bolnikih z ulceroznim kolitisom je bila 13/22 (59 %) v skupini, ki je dobivala vzdrževalno zdravljenje na 8 tednov, in 14/23 (60,9 %) v skupini, ki je dobivala vzdrževalno zdravljenje na 12 tednov. Okužba zgornjih dihal (7/60 [12 %]) in faringitis (5/60 [8 %]) sta bili najpogostejše zabeleženi okužbi dihal. O resnih okužbah so poročali pri 12 % (7/60) vseh zdravljenih bolnikov.

V tej študiji je bilo več bolnikov v starostni skupini od 12 do 17 let (45/60 [75,0 %]) kot v starostni skupini od 6 do 11 let (15/60 [25,0 %]). Število bolnikov v vsaki podskupini je sicer premajhno, da bi dopuščalo dokončne sklepe o vplivu starosti na varnost zdravljenja, vendar pa sta bila deleža bolnikov z resnimi neželenimi učinki in s prekinitvijo zdravljenja zaradi neželenih učinkov v mlajši starostni skupini večja kot v starejši. V mlajši starostni skupini je bil večji tudi delež bolnikov z okužbami, toda kar zadeva resne okužbe, sta bila deleža v obeh starostnih skupinah podobna. Celotni delež neželenih učinkov in infuzijskih reakcij je bil v starostni skupini od 6 do 11 let podoben kot v starostni skupini od 12 do 17 let.

Izkušnje iz obdobja trženja

Med spontano poročenimi resnimi neželenimi učinki v okviru izkušenj z uporabo infliksimaba iz obdobja trženja pri pediatričnih bolnikih so bili tudi malignomi, vključno s T-celičnimi limfomi jeter in vranice, prehodno nenormalnimi izvidi jetrnih encimov, lupusu podobnimi sindromi in pozitivnimi izvidi na avtoprotitelesa (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

Starejši

V kliničnih študijah revmatoidnega artritisa je bila pri bolnikih, ki so se zdravili z infliksimabom in metotreksatom ter so bili stari 65 let ali več, incidenca resnih okužb večja (11,3 %) kot pri tistih, ki so

bili mlajši od 65 let (4,6 %). Pri bolnikih, zdravljenih samo z metotreksatom in starih 65 let ali več, je bila incidenca resnih okužb 5,2 % v primerjavi z 2,7 % pri mlajših od 65 let (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja. Uporabljeni so bili enkratni odmerki infliksimaba do 20 mg/kg in ti niso povzročili toksičnih učinkov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci tumorje-nekrotizirajočega faktorja alfa (TNF $_{\alpha}$), oznaka ATC: L04AB02.

Zdravilo Zessly je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

Mehanizem delovanja

Infliksimab je himerno človeško-glodalsko monoklonsko protitelo, ki se z veliko afiniteto veže tako na topne kot na transmembranske oblike TNF $_{\alpha}$, ne pa tudi na limfotoksin α (TNF $_{\beta}$).

Farmakodinamični učinki

Številni različni biološki testi *in vitro* so pokazali, da infliksimab zavira delovanje TNF $_{\alpha}$. Infliksimab je preprečil razvoj poliartritisa pri transgenskih miših, pri katerih ta bolezen nastopi kot posledica konstitucijske ekspresije humanega TNF $_{\alpha}$. Če so ga dali kmalu po nastopu bolezni, je celo omogočil celjenje erozij sklepov. *In vivo* infliksimab hitro tvori stabilne komplekse s humanim TNF $_{\alpha}$, ta proces pa poteka vzporedno z izgubo biološke aktivnosti TNF $_{\alpha}$.

V sklepih bolnikov z revmatoidnim artritisom so ugotavljali povečano koncentracijo TNF $_{\alpha}$ in ta je bila v korelaciji s povečano aktivnostjo bolezni. Pri revmatoidnem artritisu je zdravljenje z infliksimabom zmanjšalo infiltracijo vnetnih celic v vnete dele sklepov, pa tudi ekspresijo molekul, ki sodelujejo pri celični adheziji, kemotaksi in razgradnji tkiva. Po zdravljenju z infliksimabom se je pri bolnikih zmanjšala serumska koncentracija interleukina 6 (IL-6) in C-reaktivnega proteina (CRP) in zviša nivo hemoglobina pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki imajo ta nivo sicer znižan, v primerjavi z izhodiščno vrednostjo. Ne število limfocitov v periferni krvi ne njihov proliferacijski odziv na mitogeno stimulacijo *in vitro* se pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, nista bistveno zmanjšala v primerjavi s celicami nezdravljenih bolnikov. Pri bolnikih s psoriazo je zdravljenje z infliksimabom povzročilo zmanjšanje vnetja v epidermisu in normalizacijo diferenciacije keratinocitov v psoriatičnih žariščih. Pri psoriatičnem artritisu je kratkotrajno zdravljenje z infliksimabom zmanjšalo število celic T in krvnih žil v sinovialni ovojnici in v psoriatično spremenjeni koži.

Histološka preiskava biopsijskih vzorcev kolona, odvzetih pred uporabo infliksimaba in 4 tedne po njej, je pokazala znatno zmanjšanje merljivega TNF $_{\alpha}$. Pri bolnikih s Crohnovo boleznijo je bilo zdravljenje z infliksimabom tudi povezano z znatnim zmanjšanjem običajno zvišane serumske koncentracije vnetnega pokazatelja CRP. Na celotno število levkocitov v periferni krvi je zdravilo pri bolnikih, ki so se zdravili z infliksimabom, vplivalo le minimalno, četudi so ugotavljali pomik števila

limfocitov, monocitov in nevtrofilcev v smeri proti normalnim vrednostim. Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, niso opazili zmanjšanja proliferacijske odzivnosti mononuklearnih celic iz periferne krvi na različne dražljaje v primerjavi z nezdravljenimi bolniki. Prav tako niso opazili bistvenih sprememb v tvorbi citokinov v stimuliranih mononuklearnih celicah iz periferne krvi po zdravljenju z infliksimabom. Analiza mononuklearnih celic iz lamine proprie, dobljenih z biopsijo črevesne sluznice, je pokazala, da zdravljenje z infliksimabom povzroči zmanjšanje števila celic, ki lahko tvorijo TNF_{α} in interferon γ . Dodatne histološke študije so pokazale, da zdravljenje z infliksimabom zmanjša potovanje vnetnih celic v prizadete predele črevesja in prisotnost pokazateljev vnetja na teh mestih. Pri bolnikih, ki so se zdravili z infliksimabom, so v endoskopskih študijah opazili znake celjenja črevesne sluznice.

Klinična učinkovitost in varnost

Revmatoidni artritis pri odraslih bolnikih

Učinkovitost infliksimaba so ocenjevali v dveh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih osrednjih preskušanjih. V obeh študijah je bilo dovoljeno sočasno jemanje stalnih odmerkov folne kisline, peroralnih kortikosteroidov (≤ 10 mg/dan) in/ali nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID).

Primarni cilji študije so bili zmanjšanje znakov in simptomov bolezni, kar so ocenjevali po merilih Ameriškega revmatološkega združenja (ACR-American College of Rheumatology criteria) (ACR 20 za študijo 1 (opisano spodaj), mejna vrednost ACR-N za študijo 2 (opisano spodaj)), preprečevanje strukturne okvare sklepov in izboljšanje njihove funkcije. Zmanjšanje znakov in simptomov so opredelili kot najmanj 20 % izboljšanje (ACR 20) števila bolečih in oteklih sklepov ter 3 od naslednjih 5 meril: (1) zdravnikove splošne ocene, (2) bolnikove splošne ocene, (3) merila funkcionalne prizadetosti/neprizadetosti, (4) vizualne analogne lestvice bolečine in (5) hitrosti sedimentacije eritrocitov ali C-reaktivnega proteina. ACR-N temelji na istih merilih kot ACR 20, kar se izračuna z upoštevanjem najmanjšega odstotnega izboljšanja števila oteklih sklepov, števila bolečih sklepov in mediane vrednosti preostalih 5 komponent odziva ACR. Strukturne okvare sklepov (erozije in zožitev sklepne špranje) tako na rokah kot na stopalih so merili na podlagi spremembe skupnega rezultata po metodi van der Heijde, modificirani po Sharpu (0 - 440) glede na začetne vrednosti. Vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja (HAQ-Health Assessment Questionnaire, lestvica 0 - 3) so uporabljali za merjenje povprečne spremembe vrednosti za funkcijo sklepov s časom, v primerjavi z začetnimi vrednostmi.

V študiji 1 so ocenjevali odziv v 30., 54. in 102. tednu v s placebom kontrolirani študiji, opravljeni pri 428 bolnikih, ki so imeli aktiven revmatoidni artritis kljub zdravljenju z metotreksatom. Približno 50 % teh bolnikov je bilo v funkcijskem razredu III. Bolniki so prejeli bodisi placebo, infliksimab v odmerku 3 mg/kg ali infliksimab v odmerku 10 mg/kg v tednih 0, 2 in 6, potem pa na vsake 4 tedne do 8 tednov. Vsi bolniki so prejeli stalne odmerke metotreksata (mediani odmerek 15 mg/teden) že 6 mesecev pred vključitvijo v študijo in ves čas študije.

Rezultati za 54. teden (za ACR 20, skupni rezultat po metodi van der Heijde, modificirani po Sharpu in HAQ) so prikazani v preglednici 3. Izrazitejši klinični odziv (ACR 50 in ACR 70) so v 30. in 54. tednu opazili v vseh skupinah, ki so prejemale infliksimab, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli le metotreksat.

V 54. tednu so v vseh skupinah, ki so prejemale infliksimab, ugotavljali zmanjšanje hitrosti napredovanja strukturne okvare sklepov (erozije in zožitev sklepne špranje) (preglednica 3).

Učinki, ki so jih opazili v 54. tednu zdravljenja, so bili še vedno prisotni tudi v 102. tednu. Ker pa je več bolnikov prenehalo z zdravljenjem, ni mogoča natančna ocena razlike med učinkovanjem infliksimaba in samega metotreksata.

Preglednica 3
Učinki na ACR 20, strukturno okvaro sklepov in funkcijo sklepov v 54. tednu, študija 1

	kontrolna skupina ^a	infliksimab ^b				
		3 mg/kg na 8 tedno v	3 mg/kg na 4 tedne	10 mg/kg na 8 tedno v	10 mg/kg na 4 tedne	skupaj za infliksimab ^b
bolniki z odzivom ACR 20/ pregledani bolniki (%) ^c	15/88 (17 %)	36/86 (42 %)	41/86 (48 %)	51/87 (59 %)	48/81 (59 %)	176/340 (52 %)
skupni rezultat ^d (po metodi van der Heijde, modificirani po Sharpu)						
sprememba glede na začetno vrednost (srednja vr. ± 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
mediana (interkvartilni razmik)	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)
bolniki brez poslabšanja/ pregledani bolniki (%) ^c	13/64 (20 %)	34/71 (48 %)	35/71 (49 %)	37/77 (48 %)	44/66 (67 %)	150/285 (53 %)
spreminjanje HAQ glede na začetno vrednost s časom ^e (pregledani bolniki)	87	86	85	87	81	339
srednja vr. ± SD ^e	0,2 ± 0,3	0,4 ± 0,3	0,5 ± 0,4	0,5 ± 0,5	0,4 ± 0,4	0,4 ± 0,4

^a Kontrolna skupina: Vsi bolniki so imeli aktivni revmatoidni artritis kljub zdravljenju s stalnimi odmerki metotreksata že 6 mesecev pred vključitvijo v študijo; te odmerke so prejeli še naprej ves čas študije. Sočasna uporaba stalnih odmerkov peroralnih kortikosteroidov (≤ 10 mg/dan) in/ali NSAID je bila dovoljena, bolniki pa so prejeli tudi dodatke folata.

^b Vsi odmerki infliksimaba so bili v kombinaciji z metotreksatom in folatom, nekaj tudi s kortikosteroidi in/ali NSAID.

^c $p < 0,001$ za vsako od skupin, ki so prejemale infliksimab, v primerjavi s kontrolno skupino

^d večje vrednosti pomenijo večjo okvaro sklepov

^e vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja (HAQ): višje vrednosti pomenijo manjšo okvaro funkcije

V študiji 2 so ovrednotili odzive v 54. tednu pri 1004 bolnikih z zgodnjim (trajanje bolezni ≤ 3 let, mediana vrednost 0,6 let) aktivnim revmatoidnim artritisom (mediana števila oteklih sklepov je bila 19 in mediana števila bolečih sklepov 31), ki še niso prejeli metotreksata. Vsi bolniki so prejeli metotreksat (optimirano 20 mg/7 dni do 8. tedna) in bodisi placebo ali 3 mg/kg ali 6 mg/kg infliksimaba v tednih 0, 2 in 6 in potem na vsakih 8 tednov. Rezultati za 54. teden so prikazani v Preglednici 4.

Po 54 tednih zdravljenja so oba odmerka infliksimaba in metotreksat povzročili statistično značilno večje izboljšanje znakov in simptomov v primerjavi s samim metotreksatom, kar so merili z odstotkom bolnikov, ki so dosegli odzive ACR 20, 50 in 70.

V študiji 2 je imelo več kot 90 % bolnikov najmanj dve uporabni rentgenski sliki. V skupinah, ki sta prejeli infliksimab in metotreksat, so opazili zmanjšanje hitrosti napredovanja strukturne poškodbe v 30. in 54. tednu v primerjavi s samim metotreksatom.

Preglednica 4
Učinki na ACRn, strukturno poškodbo sklepov in funkcijo sklepov v 54. tednu, študija 2

	placebo + MTX	infliksimab + MTX		
		3 mg/kg	6 mg/kg	kombinirano
Randomizirani preiskovanci	282	359	363	722
Odstotek izboljšanja ACR				
Srednja vrednost $\pm$ SD ^a	24,8 $\pm$ 59,7	37,3 $\pm$ 52,8	42,0 $\pm$ 47,3	39,6 $\pm$ 50,1
Sprememba z začetne vrednosti za skupni rezultat po metodi van der Heijde, modificirani po Sharpu ^b				
Srednja vrednost $\pm$ SD ^a	3,70 $\pm$ 9,61	0,42 $\pm$ 5,82	0,51 $\pm$ 5,55	0,46 $\pm$ 5,68
Mediana	0,43	0,00	0,00	0,00
Izboljšanje z začetne vrednosti za HAQ -časovno povprečje od 30. do 54. tedna ^c				
Srednja vrednost $\pm$ SD ^d	0,68 $\pm$ 0,63	0,80 $\pm$ 0,65	0,88 $\pm$ 0,65	0,84 $\pm$ 0,65

^a $p < 0,001$ za vsako terapevtsko skupino, ki je prejela infliksimab, v primerjavi s kontrolno skupino

^b večje vrednosti pomenijo večjo okvaro sklepov

^c HAQ = vprašalnik za oceno zdravstvenega stanja; večje vrednosti pomenijo manjšo okvaro sklepov

^d $p = 0,030$ in $< 0,001$ za terapevtski skupini, ki sta prejeli 3 mg/kg in 6 mg/kg v primerjavi s placebom + MTX

Podatki, ki govorijo v prid titraciji odmerka pri revmatoidnem artritisu, izvirajo iz študije 1, študije 2 in študije 3. Študija 3 je bila randomizirana, multicentrična, dvojno slepa študija varnosti zdravila pri vzporednih skupinah in je imela tri krake. V enem kraku študije (skupina 2, $n = 329$) so bolnikom z nezadostnim odzivom na zdravilo omogočili titracijo t.j. povečevanje odmerka v korakih po 1,5 mg/kg, od 3 do največ 9 mg/kg. Pri večini (67 %) teh bolnikov ni bila potrebna nikakršna titracija odmerka, med tistimi, pri katerih pa je bila titracija odmerka potrebna, jih je kar 80 % doseglo klinični odziv in večina njih (64 %) je potrebovala le eno prilagoditev odmerka za 1,5 mg/kg.

Crohnova bolezen pri odraslih bolnikih

Začetno zdravljenje pri zmerno do močno aktivni Crohnovi bolezni

Učinkovitost infliksimaba v enkratnem odmerku so ocenjevali pri 108 bolnikih z aktivno Crohnovo boleznijo (indeks aktivnosti Crohnove bolezni [CDAI] $\geq 220 \leq 400$) v randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji odziva na različne odmerke zdravila. 27 od teh 108 bolnikov so zdravili s priporočenim odmerkom infliksimaba, 5 mg/kg. Predhodno konvencionalno zdravljenje je bilo pri vseh teh bolnikih neučinkovito. Sočasno jemanje stalnih odmerkov konvencionalnih zdravil je bilo dovoljeno in 92 % bolnikov je med študijo še naprej prejelo to terapijo.

Primarni cilj študije je bil odstotek bolnikov s kliničnim odzivom, opredeljenim kot zmanjšanje CDAI za ≥ 70 točk od izhodiščne vrednosti ob pregledu v 4. tednu zdravljenja, z nespremenjeno potrebo po zdravljenju ali operativnih posegih za zdravljenje Crohnove bolezni. Bolnike z odzivom v 4. tednu so spremljali do 12. tedna. Sekundarna cilja študije sta bila odstotek bolnikov v klinični remisiji v 4. tednu (CDAI < 150) in klinični odziv po času.

V 4. tednu so po enkratnem odmerku pri 22 od 27 bolnikov (81 %), zdravljenih z infliksimabom v odmerku 5 mg/kg, dosegli klinični odziv na zdravljenje, v primerjavi s 4 bolniki od 25 (16 %), ki so prejeli placebo ($p < 0,001$). Prav tako so v 4. tednu pri 13 od 27 bolnikov (48 %), zdravljenih z infliksimabom, dosegli klinično remisijo (CDAI < 150), v primerjavi z 1 od 25 bolnikov (4 %), ki so prejeli placebo. Klinični odziv na zdravljenje so ugotavljali v roku 2 tednov, največji odziv pa po 4 tednih. Pri zadnjem pregledu v 12. tednu je 13 od 27 bolnikov (48 %), zdravljenih z infliksimabom, še vedno kazalo klinični odziv na zdravljenje.

Vzdrževalno zdravljenje pri zmerno do močno aktivni Crohnovi bolezni pri odraslih bolnikih

Učinkovitost večkratnih infuzij infliksimaba so ocenjevali v enoletni klinični študiji (študija 4). Skupaj 573 bolnikov z zmerno do hudo aktivno Crohnovo boleznijo ($\text{CDAI} \geq 220 \leq 400$) je prejelo enkratno infuzijo odmerka 5 mg/kg v tednu 0. Pri 178 od 580 v študijo vključenih bolnikov (30,7 %) so ugotovili hudo obliko bolezni (ocena $\text{CDAI} > 300$ in sočasna uporaba kortikosteroidov in /ali imunosupresivov), kar ustreza populaciji, opredeljeni v indikacijah (glejte poglavje 4.1). V drugem tednu zdravljenja so pri vseh bolnikih ocenili klinični odziv in jih naključno razvrstili v eno od 3 terapevtskih skupin: skupino za vzdrževalno zdravljenje s placebom, skupino za vzdrževalno zdravljenje z odmerkom 5 mg/kg in skupino za vzdrževalno zdravljenje z odmerkom 10 mg/kg. Vse 3 skupine so prejele večkratne infuzije zdravila v 2. tednu in 6. tednu zdravljenja, kasneje pa na vsakih 8 tednov.

Od 573 randomiziranih bolnikov jih je 335 (58 %) doseglo klinični odziv že v 2. tednu. Ti bolniki so bili razvrščeni v skupino z odzivom v 2. tednu zdravljenja in so bili vključeni v primarno analizo (glejte preglednico 5). Med bolniki, uvrščenimi v skupino brez odziva v 2. tednu, pa jih je 32 % (26/81) iz skupine za vzdrževalno zdravljenje s placebom in 42 % (68/163) iz skupine za prejemanje infliksimaba doseglo klinični odziv v 6. tednu. Potem ni bilo več nobene razlike med skupinama glede števila bolnikov s poznim odzivom.

Druga dva primarna končna rezultata sta bila: odstotek bolnikov v klinični remisiji ($\text{CDAI} < 150$) v 30. tednu in čas do izginotja odziva na zdravilo v obdobju do 54. tedna. Zmanjševanje odmerka kortikosteroida je bilo dovoljeno po 6. tednu.

Preglednica 5

Učinki na stopnjo odziva in ponovitev bolezni pri bolnikih z zmerno do hudo aktivno Crohnovo boleznijo; podatki iz študije 4 (bolniki z odzivom v 2. tednu)

	Študija 4 (bolniki z odzivom v 2. tednu)		
	% bolnikov		
	Vzdrževalno zdravljenje s placebom (n = 110)	Vzdrževalno zdravljenje z infliksimabom 5 mg/kg (n = 113) (p vrednost)	Vzdrževalno zdravljenje z infliksimabom 10 mg/kg (n = 112) (p vrednost)
Mediana vrednost časa do izginotja odziva v obdobju do 54. tedna	19 tednov	38 tednov (0,002)	> 54 tednov (< 0,001)
30. teden			
Klinični odziv ^a	27,3	51,3 (< 0,001)	59,1 (< 0,001)
Klinična remisija	20,9	38,9 (0,003)	45,5 (< 0,001)
Remisija brez jemanja steroidov	10,7 (6/56)	31,0 (18/58) (0,008)	36,8 (21/57) (0,001)
54. teden			
Klinični odziv ^a	15,5	38,1 (< 0,001)	47,7 (< 0,001)
Klinična remisija	13,6	28,3 (0,007)	38,4 (< 0,001)
Ohranjena remisija brez jemanja steroidov ^b	5,7 (3/53)	17,9 (10/56) (0,075)	28,6 (16/56) (0,002)

^a Zmanjšanje CDAI na ≥ 25 % oziroma ≥ 70 točk.

^b $\text{CDAI} < 150$ tako v 30. tednu kot v 54. tednu, brez prejetja kortikosteroidov v 3 mesecih pred 54. tednom pri bolnikih, ki so prejeli kortikosteroide na začetku študije

Od 14. tedna naprej so bolnikom, ki so se najprej dobro odzvali na zdravljenje, vendar je potem njihov klinični odziv izzvenel, dovolili prehod na odmerek infliksimaba, ki je bil za 5 mg/kg večji od

odmerka, za katerega so bili prvotno randomizirani. Kar 89 % (50/56) bolnikov, pri katerih je klinični odziv izzvenel ob vzdrževalnem zdravljenju z infliksimabom v odmerku 5 mg/kg po 14. tednu, se je odzvalo na zdravljenje z infliksimabom v odmerku 10 mg/kg.

V obeh skupinah za vzdrževalno zdravljenje z infliksimabom so opazili izboljšanje kriterijev kakovosti življenja in zmanjšanje z boleznijo povezanih hospitalizacij ali uporabo kortikosteroidov v primerjavi s skupino za vzdrževalno zdravljenje s placebom v 30. in 54. tednu.

Uporabo infliksimaba z ali brez AZA so ovrednotili v randomizirani, dvojno slepi študiji s kontrolno učinkovino (SONIC) pri 508 odraslih bolnikih z zmerno do hudo blizo Crohnove bolezni ($\text{CDAI} \geq 220 \leq 450$), ki pred tem niso še nikoli prejeli bioloških zdravil ali imunosupresivov in je bila pri njih mediana vrednost trajanja bolezni 2,3 leta. Na začetku študije je 27,4 % bolnikov prejelo sistemske kortikosteroide, 14,2 % bolnikov je prejelo budezonid in 54,3 % bolnikov je prejelo spojine 5-ASA. Bolnike so randomizirali v skupine, da so prejeli bodisi AZA v monoterapiji, infliksimab v monoterapiji, ali pa infliksimab in AZA v kombinirani terapiji. Infliksimab so bolniki prejeli v odmerku 5 mg/kg v tednih 0, 2 in 6 ter nato na vsakih 8 tednov. AZA so bolniki prejeli v odmerku 2,5 mg/kg na dan.

Primarni končni opazovani dogodek študije je bila klinična remisija bolezni brez jemanja kortikosteroidov v 26. tednu, ki je bila opredeljena z bolniki v klinični remisiji (vrednost $\text{CDAI} < 150$), ki najmanj 3 tedne niso jemali peroralnih sistemskih kortikosteroidov (prednizona oziroma njemu enakovrednih kortikosteroidov) ali budezonida v odmerku > 6 mg/dan. Rezultati študije so podani v preglednici 6. Odstotki bolnikov z zacelitvijo sluznice v 26. tednu so bili statistično značilno večji v skupini, ki je prejela kombinacijo infliksimaba in AZA (43,9 %, $p < 0,001$), in v skupini, ki je prejela infliksimab v monoterapiji (30,1 %, $p = 0,023$), kot pa v skupini, ki je prejela AZA v monoterapiji (16,5 %).

Preglednica 6
Odstotek bolnikov s Chronovo boleznijo, ki so dosegli klinično remisijo brez jemanja kortikosteroidov v 26. tednu

	AZA v monoterapiji	infliksimab v monoterapiji	infliksimab + AZA v kombinirani terapiji
26. teden			
vsi randomizirani bolniki	30,0 % (51/170)	44,4 % (75/169) ($p = 0,006$)*	56,8 % (96/169) ($p < 0,001$)*

* P vrednosti predstavljajo vsako skupino, zdravljeno z infliksimabom, v primerjavi z monoterapijo z AZA.

Podobne trende pri doseganju klinične remisije brez jemanja kortikosteroidov so opazili tudi v 50. tednu, poleg tega pa so pri uporabi infliksimaba opazili še izboljšanje kakovosti življenja, merjene z vprašalnikom IBDQ.

Začetno zdravljenje pri aktivni Crohnovi bolezni s fistulami

Učinkovitost zdravila so ocenjevali tudi v randomizirani, dvojno slepi s placebom kontrolirani študiji pri 94 bolnikih s Crohnovo boleznijo s fistulami, ki so trajale najmanj 3 mesece. 31 bolnikov je prejelo infliksimab v odmerku 5 mg/kg. Približno 93 % teh bolnikov je pred tem prejelo antibiotike ali zdravila za zaviranje imunske odzivnosti.

Sočasna uporaba stalnih odmerkov konvencionalnih zdravil je bila dovoljena in 83 % bolnikov je še naprej prejelo vsaj eno od teh terapij. Bolniki so prejeli tri odmerke bodisi placeba ali infliksimaba na začetku, po 2 tednih in po 6 tednih. Spremljali so jih do 26 tednov. Primarni cilj študije je bil odstotek bolnikov s kliničnim odzivom, ki je bil opredeljen kot ≥ 50 % zmanjšanje števila aktivnih fistul, iz katerih je ob rahlem pritisku iztekala črevesna vsebina, ob najmanj dveh zaporednih pregledih (v presledku 4 tednov) v primerjavi z izhodišnim številom, brez povečanja odmerka zdravil ali potrebe po operaciji za zdravljenje Crohnove bolezni.

Klinični odziv so dosegli pri 21 od 31 (68 %) bolnikov, zdravljenih z infliksimabom v odmerku 5 mg/kg, v primerjavi z 8 od 31 (26 %) bolnikov, ki so prejeli placebo ($p = 0,002$). Mediani čas do nastopa odziva v skupini, zdravljeni z infliksimabom, je bil 2 tedna. Mediano trajanje odziva je bilo 12 tednov. Dodatno so pri 55 % bolnikov zdravljenih z infliksimabom dosegli zapiranje vseh fistul, v primerjavi s 13 % bolnikov, ki so prejeli placebo ($p = 0,001$).

Vzdrževalno zdravljenje pri aktivni Crohnovi bolezni s fistulami

Učinkovitost večkratnih infuzij infliksimaba pri bolnikih s Crohnovo boleznijo s fistulami so raziskovali v enoletni klinični študiji (klinična študija 5). Skupaj 306 bolnikov je prejelo 3 odmerke infliksimaba v odmerku 5 mg/kg na začetku, po 2 tednih in po 6 tednih. Na začetku je 87 % bolnikov imelo perianalne fistule, 14 % jih je imelo abdominalne fistule in 9 % rektovaginalne fistule. Mediana vrednost rezultata po CDAI je bila 180. V štirinajstem tednu zdravljenja so pri 282 bolnikih ocenili klinični odziv in jih naključno razvrstili v skupino, zdravljeno s placebom ali skupino, ki je prejela infliksimab 5 mg/kg vsakih 8 tednov skupaj 46 tednov.

Pri bolnikih z odzivom v 14. tednu (195/282) so analizirali primarni končni rezultat, ki je bil čas od randomizacije do izginotja odziva (glejte Preglednico 7). Zmanjševanje odmerka kortikosteroida je bilo dovoljeno po 6. tednu.

Preglednica 7
Učinki na stopnjo odziva; podatki pri bolnikih s Crohnovo boleznijo s fistulami iz študije 5 (bolniki z odzivom v 14. tednu)

	Študija 5 (bolniki z odzivom v 14. tednu)		
	Vzdrževalno zdravljenje s placebom (n = 99)	Vzdrževalno zdravljenje z infliksimabom (5 mg/kg) (n = 96)	p vrednost
Mediana vrednost časa do izginotja odziva v obdobju do 54. tedna	14 tednov	> 40 tednov	< 0,001
54. teden			
Odziv fistule (%) ^a	23,5	46,2	0,001
Popoln odziv fistule (%) ^b	19,4	36,3	0,009

a Zmanjšanje števila fistul z izcedkom za ≥ 50 % glede na stanje na začetku študije v obdobju ≥ 4 tednov

b Bolnik nima nobenih fistul z izcedkom

Od 22. tedna naprej so bolnikom, ki so se najprej dobro odzvali na zdravljenje, vendar je potem njihov klinični odziv izzvenel, dovolili prehod nazaj na aktivno zdravljenje na vsakih 8 tednov z odmerkom infliksimaba, ki je bil za 5 mg/kg večji od odmerka, za katerega so bili prvotno randomizirani. Med bolniki, ki so prejeli 5 mg/kg infliksimaba in zaradi fistul niso odgovorili na zdravljenje po 22 tednih, jih je 57 % (12/21) odgovorilo na ponovno zdravljenje z infliksimabom 10 mg/kg vsakih 8 tednov.

Ni bilo bistvene razlike med placebom in infliksimabom v odstotku bolnikov z ohranjenim zaprtjem vseh fistul do 54. tedna, za simptome, kot so proktalgija, abscesi in okužba sečil ali za število med zdravljenjem novonastalih fistul.

Vzdrževalno zdravljenje z infliksimabom na vsakih 8 tednov je bistveno zmanjšalo število z boleznijo povezanih hospitalizacij in kirurških posegov v primerjavi s placebom. Poleg tega so opazili tudi zmanjšanje uporabe kortikosteroidov in izboljšanje kakovosti življenja.

Ulcerozni kolitis pri odraslih bolnikih

Varnost in učinkovitost infliksimaba so ocenili v dveh randomiziranih, dvojno slepih in s placebom kontroliranih kliničnih študijah (študiji 6 in 7) pri odraslih bolnikih z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12; delna endoskopska ocena ≥ 2), ki so se nezadostno odzvali na običajno zdravljenje [s peroralnimi kortikosteroidi, aminosalicilati in/ali imunomodulatorji (6-MP, AZA)]. Dovoljeni so bili sočasni stalni odmerki peroralnih aminosalicilatov, kortikosteroidov in/ali imunomodulatorjev. V obeh študijah so bili bolniki randomizirani bodisi v skupino za placebo, skupino, ki je prejela 5 mg/kg infliksimaba, ali pa v skupino, ki je prejela 10 mg/kg infliksimaba v 0., 2., 6., 14. in 22. tednu in v študiji 6 v 30., 38. in 46. tednu. Zmanjševanje odmerka kortikosteroidov je bilo dovoljeno po 8. tednu.

Preglednica 8
Učinki na klinični odziv pri bolnikih z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom,
klinično remisijo in celjenje sluznice v 8. in 30. tednu
Združeni podatki iz študiji 6 in 7

	Placebo	infliksimab		
		5 mg/kg	10 mg/kg	Združeni podatki
Število randomiziranih preiskovancev	244	242	242	484
Odstotek preiskovancev s kliničnim odzivom in trajnejšim kliničnim odzivom				
Klinični odziv v 8. tednu ^a	33,2 %	66,9 %	65,3 %	66,1 %
Klinični odziv v 30. tednu	27,9 %	49,6 %	55,4 %	52,5 %
Trajnejši odziv (klinični odziv tako v 8. tednu kot v 30. tednu) ^a	19,3 %	45,0 %	49,6 %	47,3 %
Odstotek preiskovancev v klinični remisiji in trajnejši remisiji				
Klinična remisija v 8. tednu ^a	10,2 %	36,4 %	29,8 %	33,1 %
Klinična remisija v 30. tednu ^a	13,1 %	29,8 %	36,4 %	33,1 %
Trajnejša remisija (remisija tako v 8. tednu kot v 30. tednu) ^a	5,3 %	19,0 %	24,4 %	21,7 %
Odstotek preiskovancev s celjenjem sluznice				
Celjenje sluznice v 8. tednu ^a	32,4 %	61,2 %	60,3 %	60,7 %
Celjenje sluznice v 30. tednu ^a	27,5 %	48,3 %	52,9 %	50,6 %

^a $p < 0,001$ za vsako skupino, ki se je zdravila z infliksimabom, v primerjavi s placebom

Učinkovitost infliksimaba do 54. tedna so ocenjevali v študiji 6. V 54. tednu je 44,9 % bolnikov v (združeni) skupini, ki se je zdravila z infliksimabom, kazalo klinični odziv, v primerjavi z 19,8 % v skupini, ki je prejela placebo ($p < 0,001$). Klinično remisijo in celjenje sluznice v 54. tednu so ugotovili pri večjem odstotku bolnikov v (združeni) skupini, ki se je zdravila z infliksimabom, kot pa v skupini, ki je prejela placebo (34,6 % v primerjavi s 16,5 %; $p < 0,001$, in 46,1 % v primerjavi z 18,2 %; $p < 0,001$). Odstotki bolnikov s trajnejšim odzivom oziroma v trajnejši remisiji v 54. tednu so bili večji v (združeni) skupini, ki se je zdravila z infliksimabom, kot v skupini, ki je prejela placebo (37,9 % v primerjavi s 14,0 %, $p < 0,001$; in 20,2 % v primerjavi s 6,6 %, $p < 0,001$).

V (združeni) skupini, ki se je zdravila z infliksimabom, so pri večjem odstotku bolnikov lahko ukinali kortikosteroide ob ohranjeni klinični remisiji kot pri skupini, ki je prejela placebo, kar velja tako za 30. teden (22,3 % v primerjavi s 7,2 %, $p < 0,001$, združeni podatki iz študije 6 in študije 7) kot za 54. teden (21,0 % v primerjavi z 8,9 %, $p = 0,022$, podatki iz študije 6).

Analiza združenih podatkov iz študije 6 in študije 7 ter njunih podaljšanj, ki je zajela obdobje od začetka vsake študije do konca 54. tedna študije, je pokazala zmanjšanje pogostnosti hospitalizacij in kirurških posegov zaradi ulceroznega kolitisa med zdravljenjem z infliksimabom. V obeh terapevtskih skupinah, ki sta prejeli 5 mg/kg oziroma 10 mg/kg infliksimaba, je bilo število hospitalizacij zaradi ulceroznega kolitisa bistveno manjše kot pa v skupini, ki je prejela placebo (srednje število

hospitalizacij na 100 preiskovancev x let je znašalo 21 v skupini, ki je prejela 5 mg/kg infliksimaba in 19 v skupini, ki je prejela 10 mg/kg infliksimaba, medtem ko je v skupini za placebo znašalo kar 40; $p = 0,019$ in $p = 0,007$). Tudi število kirurških posegov zaradi ulceroznega kolitisa je bilo manjše v obeh terapevtskih skupinah, ki sta prejeli po 5 mg/kg oziroma 10 mg/kg infliksimaba, kot pa v skupini, ki je prejela placebo (srednje število kirurških posegov na 100 preiskovancev x let je bilo 22 za 5 mg/kg infliksimaba in 19 za 10 mg/kg infliksimaba, v primerjavi s 34 za placebo; $p = 0,145$ in $p = 0,022$).

Podatke o odstotku preiskovancev, ki so jim opravili kolektomijo kadarkoli v času 54 tednov po prvi infuziji proučevanega zdravila iz študije 6 in študije 7 ter njihovih podaljšanj, so zbrali in jih združili. Ugotovili so, da je bilo treba v terapevtskih skupinah, ki sta prejeli po 5 mg/kg infliksimaba (28/242 ali 11,6 % [nesignifikantno]) oziroma po 10 mg/kg infliksimaba (18/242 ali 7,4 % [$p = 0,011$]) pri manjšem številu preiskovancev opraviti kolektomijo kot pa v skupini, ki je prejela placebo (36/244; 14,8 %).

Zmanjšanje incidence kolektomij so proučevali še v eni randomizirani, dvojno slepi študiji pri hospitaliziranih bolnikih ($n = 45$) z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom, ki se niso odzvali na zdravljenje z intravenskimi kortikosteroidi in so imeli zato večje tveganje, da bo pri njih potrebna kolektomija. V 3 mesecih infundiranja zdravila v okviru te študije je bilo pri bolnikih, ki so prejeli en sam odmerek infliksimaba 5 mg/kg, opravljenih bistveno manj kolektomij kot pri tistih, ki so prejeli placebo (29,2 % v primerjavi s 66,7 %, $p = 0,017$).

V študiji 6 in študiji 7 je infliksimab tudi izboljšal kakovost življenja bolnikov, kar je bilo potrjeno s statistično značilnim izboljšanjem rezultata vprašalnika za oceno vnetnih bolezni črevesja IBDQ, ki je specifičen za to bolezen, in z izboljšanjem rezultatov generične kratke ankete SF-36 s 36 postavkami.

Ankilozirajoči spondilitis pri odraslih bolnikih

Učinkovitost in varnost infliksimaba so ocenjevali v dveh multicentričnih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah 8 in 9 pri bolnikih z aktivnim ankilozirajočim spondilitisom (Bathov indeks aktivnosti ankilozirajočega spondilitisa [BASDAI] ≥ 4 in indeks jakosti bolečin v hrbtenici ≥ 4 na lestvici od 1 do 10).

V prvi študiji (študija 8), ki je vsebovala tudi 3-mesečno dvojno slepo fazo, je 70 bolnikov prejelo bodisi infliksimab v odmerku 5 mg/kg bodisi placebo v 0., 2. in 6. tednu (po 35 bolnikov v vsaki skupini). V 12. tednu so tudi pri bolnikih, ki so jemali placebo, opravili prehod na infliksimab v odmerku 5 mg/kg. Tega so bolniki potem prejeli na vsakih 6 tednov, do 54. tedna. Po prvem letu študije je skupaj 53 bolnikov nadaljevalo z odprtim podaljškom študije do 102. tedna.

V drugi klinični študiji (študija 9) so 279 bolnikov naključno razporedili bodisi v skupino, ki bo prejela placebo (1. skupina, $n = 78$), ali pa v skupino, ki bo prejela infliksimab v odmerku 5 mg/kg (2. skupina, $n = 201$) v 0., 2. in 6. tednu in kasneje na vsakih 6 tednov, do 24. tedna. Potem so vsi preiskovanci nadaljevali z jemanjem infliksimaba na vsakih 6 tednov, do 96. tedna. 1. skupina je prejela 5 mg/kg infliksimaba, v 2. skupini pa so od infuzije v 36. tednu vsi bolniki, ki so imeli BASDAI ≥ 3 pri 2 zaporednih obiskih, prejeli po 7,5 mg/kg infliksimaba na vsakih 6 tednov, do 96. tedna.

V drugi klinični študiji (študija 9) so že v 2. tednu opazili izboljšanje znakov in simptomov bolezni. V 24. tednu je število bolnikov z odzivom ASAS 20 znašalo 15 od 78 (19 %) v skupini za placebo in 123 od 201 (61 %) v skupini, ki je prejela infliksimab v odmerku 5 mg/kg ($p < 0,001$). Skupaj 95 preiskovancev iz 2. skupine je nadaljevalo zdravljenje z jemanjem odmerka 5 mg/kg na vsakih 6 tednov. Čez 102 tedna se je z infliksimabom še vedno zdravilo 80 preiskovancev in od tega jih je imelo kar 71 (89 %) odziv ASAS 20.

V prvi študiji (študija 8) so tudi opazili izboljšanje znakov in simptomov bolezni že v 2. tednu. V 12. tednu je bilo število bolnikov z odzivom BASDAI 50 v skupini za placebo 3 od 35 (9 %), v skupini, ki je prejela odmerek 5 mg/kg pa 20 od 35 (57 %) ($p < 0,01$). Skupaj 53 preiskovancev je

nadaljevalo z jemanjem odmerka 5 mg/kg na vsakih 6 tednov. Čez 102 tedna se je 49 preiskovancev še vedno zdravilo z infliksimabom in od tega jih je imelo 30 (61 %) odziv BASDAI 50.

V obeh študijah sta se bistveno izboljšala telesno stanje bolnikov in kakovost njihovega življenja, merjeno po lestvici BASFI, pa tudi telesna komponenta ocene po SF-36 je bila bistveno izboljšana.

Psoriatični artritis pri odraslih bolnikih

Učinkovitost in varnost zdravila so ocenjevali v dveh multicentričnih, dvojno slepih in s placebom kontroliranih študijah pri bolnikih z aktivnim psoriatičnim artritisom (študiji 10 in 11).

V prvi klinični študiji (študija 10) so proučevali učinkovitost in varnost infliksimaba pri 104 bolnikih z aktivnim poliartrikalnim psoriatičnim artritisom. Med 16-tedensko dvojno slepo fazo študije so bolniki prejeli bodisi 5 mg/kg infliksimaba ali placebo v 0., 2., 6. in 14. tednu (52 bolnikov v vsaki skupini). Od 16. tedna naprej so bolniki, ki so prejeli placebo, prešli na jemanje infliksimaba in vsi bolniki so potem prejeli 5 mg/kg infliksimaba na vsakih 8 tednov, do 46. tedna. Po prvem letu študije je 78 bolnikov nadaljevalo z odprtim podaljškom študije do 98. tedna.

V drugi klinični študiji (študija 11) so proučevali učinkovitost in varnost infliksimaba pri 200 bolnikih z aktivnim psoriatičnim artritisom (≥ 5 oteklih sklepov in ≥ 5 bolečih sklepov). 46 % bolnikov je zdravljenje nadaljevalo s stalnimi odmerki metotreksata (≤ 25 mg/teden). V 24-tedenski dvojno slepi fazi študije so bolniki prejeli bodisi 5 mg/kg infliksimaba ali placebo v 0., 2., 6., 14. in 22. tednu (100 bolnikov v vsaki skupini). V 16. tednu je 47 bolnikov na placebo z < 10 % izboljšanjem stanja glede na začetek študije – tako glede števila oteklih kot bolečih sklepov – prešlo na uvedbo infliksimaba (zgodnji umik). V 24. tednu so vsi s placebom zdravljeni bolniki prešli na uvajanje infliksimaba. Odmerjanje zdravila se je potem nadaljevalo do 46. tedna za vse bolnike.

Ključni izsledki o učinkovitosti zdravila iz študije 10 in študije 11 pri bolnikih z aktivnim psoriatičnim artritisom so prikazani v spodnji Preglednici 9:

Preglednica 9
Učinki na ACR in PASI v študijah pri bolnikih z aktivnim psoriatičnim artritisom, podatki iz študije 10 in študije 11

	Študija 10			Študija 11*		
	Placebo (16. teden)	Infliksimab (16. teden)	Infliksimab (98. teden)	Placebo (24. teden)	Infliksimab (24. teden)	Infliksimab (54. teden)
Število randomiziranih bolnikov	52	52	N/A ^a	100	100	100
Odziv ACR (% bolnikov)						
N	52	52	78	100	100	100
Odziv ACR 20*	5 (10 %)	34 (65 %)	48 (62 %)	16 (16 %)	54 (54 %)	53 (53 %)
Odziv ACR 50*	0 (0 %)	24 (46 %)	35 (45 %)	4 (4 %)	41 (41 %)	33 (33 %)
Odziv ACR 70*	0 (0 %)	15 (29 %)	27 (35 %)	2 (2 %)	27 (27 %)	20 (20 %)
Odziv PASI (% bolnikov) ^b						
N				87	83	82
Odziv PASI 75**				1 (1 %)	50 (60 %)	40 (48,8 %)

* Analiza namere zdravljenja (ITT), v kateri so preiskovance brez nekaterih podatkov šteli med neodzivne bolnike

- ^a Podatki za 98. teden iz študije 10 vključujejo seštevek bolnikov, ki so prešli s placeba na infliksimab, in tiste bolnike na infliksimabu, ki so jih vključili v odprt podaljšek študije.
- ^b Z upoštevanjem bolnikov s PASI > 2,5 na začetku študije 10 in tistih s psoriatično prizadetostjo kože > 3 % BSA na začetku študije 11
- ** Odziv PASI 75 iz študije 10 ni vključen zaradi majhnega števila N; $p < 0,001$ za infliksimab v primerjavi s placebom v 24. tednu v študiji 11

V študiji 10 in študiji 11 pri bolnikih z aktivnim psoriatičnim artritisom so opazili klinični odziv že v 2. tednu, ohranjen pa je bil tudi še v 98. tednu in 54. tednu. Učinkovitost so dokazali z ali brez sočasne uporabe metotreksata. Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, so opazili zmanjšanje parametrov znakov periferne aktivnosti psoriatičnega artritisa (npr. število oteklih sklepov, število bolečih ali občutljivih sklepov, daktilitis in entezopatije).

Spremembe na rentgenskih slikah so ocenjevali v študiji 11. Na začetku študije ter v 24. in 54. tednu so posneli rentgenske slike dlani in stopal. Zdravljenje z infliksimabom je zmanjšalo hitrost napredovanja okvare perifernih sklepov v primerjavi s placebom v 24. tednu kot primarni končni rezultat, merjeno kot sprememba celotne vrednosti modificiranega rezultata vdH-S glede na stanje na začetku študije (v skupini za placebo je znašala srednja vrednost $\pm$ SD $0,82 \pm 2,62$, v primerjavi z $-0,70 \pm 2,53$ za skupino, ki je prejela infliksimab; $p < 0,001$). V skupini za prejemanje infliksimaba pa je ostala srednja vrednost spremembe skupnega modificiranega rezultata vdH-S pod vrednostjo 0 v časovni točki 54. tedna.

Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, so ugotovili bistveno izboljšanje funkcije sklepov, kar so ocenjevali z vprašalnikom HAQ. Ugotovili so tudi bistveno izboljšanje kakovosti življenja v zvezi z zdravjem, kar so merili na podlagi delnih ocen, to je seštevka za telesne in duševne komponente SF-36 v študiji 11.

Psoriaza pri odraslih bolnikih

Učinkovitost infliksimaba so ocenjevali v dveh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih študijah 12 in 13. Bolniki v obeh študijah so imeli psoriaro s plaki (telesna površina [BSA] ≥ 10 % in indeks površine in jakosti psoriarze [PASI] ≥ 12). Primarni končni rezultat v obeh študijah je bil odstotek bolnikov, ki so dosegli ≥ 75 % izboljšanje ocene PASI od začetne vrednosti v 10. tednu.

V študiji 12 so ocenjevali učinkovitost uvodne terapije z infliksimabom pri 249 bolnikih s psoriaro s plaki, ki so pred tem prejeli PUVA ali sistemsko terapijo. Bolniki so prejeli bodisi 3 ali 5 mg/kg infliksimaba ali placeba v infuziji v tednih 0, 2 in 6. Bolniki z oceno PGA ≥ 3 so lahko prejeli dodatno infuzijo iste terapije v 26. tednu.

V študiji 12 pri bolnikih s psoriaro v plakih je bil delež bolnikov, ki so v 10. tednu dosegli PASI 75, 71,7 % v skupini, ki je prejela 3 mg/kg infliksimaba, 87,9 % v skupini, ki je prejela 5 mg/kg infliksimaba, in 5,9 % v skupini, ki je prejela placebo ($p < 0,001$). Do 26. tedna, t.j. dvajset tednov po zadnjem uvodnem odmerku, je 30 % bolnikov iz skupine, ki je prejela 5 mg/kg, in 13,8 % bolnikov iz skupine, ki je prejela 3 mg/kg, imelo odziv PASI 75. Med 6. in 26. tednom so se simptomi psoriarze postopoma povrnili, mediana vrednost časa do ponovitve bolezni pa je bila > 20 tednov. Niso opazili nikakršnega povratnega učinka.

V študiji 13 so ovrednotili učinkovitost uvodne in vzdrževalne terapije z infliksimabom pri 378 bolnikih, ki so imeli psoriaro s plaki. Bolniki so v tednih 0, 2 in 6 prejeli po 5 mg/kg infliksimaba ali placeba v infuziji, temu pa je sledila vzdrževalna terapija na vsakih 8 tednov, do 22. tedna v skupini za placebo oz. do 46. tedna v skupini za infliksimab. V 24. tednu je skupina za placebo prešla na uvodno terapijo z infliksimabom (5 mg/kg), potem pa je sledila vzdrževalna terapija z infliksimabom (5 mg/kg). Psoriaro na nohtih so ocenjevali z indeksom jakosti psoriarze nohtov (Nail Psoriasis Severity Index-NAPSI). Predhodno terapijo s PUVA, metotreksatom, ciklosporinom ali acitretinom je prejelo 71,4 % bolnikov, čeprav ni nujno, da so bili odporni na uvodno terapijo. Ključni izsledki so predstavljeni v preglednici 10. Pri preiskovancih, zdravljenih z infliksimabom, so bili signifikantni odzivi PASI 50 vidni že ob prvem obisku (2. teden), odzivi PASI 75 pa do drugega

obiska (6. teden). V celotni populaciji, vključeni v študijo, je bila učinkovitost primerljiva s skupino bolnikov, ki so predhodno že bili sistemsko zdravljeni.

Preglednica 10
Povzetek odzivov PASI, vrednosti PGA in delež bolnikov z nohti brez psoriatičnih sprememb
v 10., 24. in 50. tednu. Študija 13

	placebo → infliksimab 5 mg/kg (24. teden)	infliksimab 5 mg/kg
10. teden		
N	77	301
≥ 90-% izboljšanje	1 (1,3 %)	172 (57,1 %) ^a
≥ 75-% izboljšanje	2 (2,6 %)	242 (80,4 %) ^a
≥ 50-% izboljšanje	6 (7,8 %)	274 (91,0 %)
PGA brez plakov (0) ali minimalni (1)	3 (3,9 %)	242 (82,9 %) ^{ab}
PGA brez plakov (0), minimalni (1), ali blagi (2)	14 (18,2 %)	275 (94,2 %) ^{ab}
24. teden		
N	77	276
≥ 90-% izboljšanje	1 (1,3 %)	161 (58,3 %) ^a
≥ 75-% izboljšanje	3 (3,9 %)	227 (82,2 %) ^a
≥ 50-% izboljšanje	5 (6,5 %)	248 (89,9 %)
PGA brez plakov (0) ali minimalni (1)	2 (2,6 %)	203 (73,6 %) ^a
PGA brez plakov (0), minimalni (1), ali blagi (2)	15 (19,5 %)	246 (89,1 %) ^a
50. teden		
N	68	281
≥ 90-% izboljšanje	34 (50,0 %)	127 (45,2 %)
≥ 75-% izboljšanje	52 (76,5 %)	170 (60,5 %)
≥ 50-% izboljšanje	61 (89,7 %)	193 (68,7 %)
PGA brez plakov (0) ali minimalni (1)	46 (67,6 %)	149 (53,0 %)
PGA brez plakov (0), minimalni (1), ali blagi (2)	59 (86,8 %)	189 (67,3 %)
Vsi nohti brez psoriatičnih sprememb^c		
10. teden	1/65 (1,5 %)	16/235 (6,8 %)
24. teden	3/65 (4,6 %)	58/223 (26,0 %) ^a
50. teden	27/64 (42,2 %)	92/226 (40,7 %)

^a p < 0,001 za vsako terapevtsko skupino, ki je prejela infliksimab, v primerjavi s kontrolno skupino

^b n = 292

^c Analiza se nanaša na preiskovance, ki so imeli psoriaro nohtov na začetku študije (81,8 % preiskovancev). Srednji oceni po lestvici NAPSI na začetku študije sta bili naslednji: 4,6 za skupino, zdravljeno z infliksimabom, in 4,3 za skupino, zdravljeno s placebom.

Pri oceni po DLQI (p < 0,001) so dokazali bistveno izboljšanje glede na začetne vrednosti, pa tudi glede ocen telesne in duševne komponente po SF 36 (p < 0,001 za primerjavo vsake komponente).

Pediatrična populacija

Crohnova bolezen pri pediatričnih bolnikih (6 do 17 let)

V študiji 14 Crohnove bolezni pri pediatričnih bolnikih so 112 bolnikom (starim od 6 do 17 let, mediana starost 13,0 let) z zmerno do hudo aktivno Crohnovo boleznijo (mediana vrednost PCDAI = 40) in nezadostnim odzivom na običajne načine zdravljenja dajali 5 mg/kg infliksimaba v tednu 0 ter v 2. in 6. tednu. Vsi bolniki so morali prejemati stalen odmerek 6-MP, AZA ali MTX (35 % jih je na začetku prejemale tudi kortikosteroide). Bolnike, za katere je raziskovalec v 10. tednu ocenil, da kažejo klinični odziv na zdravljenje, so naključno razvrstili v dve skupini. Ena je za vzdrževalno zdravljenje prejemale infliksimab v odmerku 5 mg/kg na vsakih 8 tednov, druga pa na vsakih 12 tednov. Če je v času vzdrževalnega zdravljenja odziv izzvenel, so bolniki lahko prešli na uporabo večjega odmerka (10 mg/kg) in/ali krajši interval odmerjanja (na vsakih 8 tednov). Na večji odmerek in/ali krajši interval odmerjanja so prešli pri 32 pediatričnih bolnikih (pri 9 preiskovancih iz skupine za vzdrževalno zdravljenje z infuzijami na vsakih 8 tednov in pri 23 preiskovancih iz skupine z infuzijami na vsakih 12 tednov). Po tem prehodu se je pri 24 bolnikih (75,0 %) klinični odziv ponovno pojavil.

Delež preiskovancev s kliničnim odzivom v 10. tednu je znašal 88,4 % (99/112), delež tistih, ki so dosegli klinično remisijo v 10. tednu, pa 58,9 % (66/112).

V 30. tednu je bil delež preiskovancev v klinični remisiji večji pri skupini za vzdrževalno zdravljenje z infuzijami na vsakih 8 tednov (59,6 %, 31/52) kot pri tisti za vzdrževalno zdravljenje z infuzijami na vsakih 12 tednov (35,3 %, 18/51; $p = 0,013$). V 54. tednu so bili ti rezultati naslednji: 55,8 % (29/52) za skupino, ki je za vzdrževalno zdravljenje prejemale infuzije infliksimaba na vsakih 8 tednov, in 23,5 % (12/51) za skupino, ki jih je prejemale na vsakih 12 tednov ($p < 0,001$).

Podatke o fistulah so pridobili iz ocen PCDAI. Od 22 preiskovancev, ki so imeli fistule na začetku preskušanja, so pri 63,6 % (14/22) ugotovili popoln odziv fistule na zdravljenje v 10. tednu, pri 59,1 % (13/22) v 30. tednu in pri 68,2 % (15/22) v 54. tednu, kar velja za združeni skupini za vzdrževalno zdravljenje z infuzijami na vsakih 8 in 12 tednov.

Poleg tega so opazili statistično in klinično pomembno izboljšanje kakovosti življenja in dosežene višine otrok pa tudi bistveno zmanjšanje porabe kortikosteroidov v primerjavi z začetkom preskušanja.

Ulcerozni kolitis pri pediatričnih bolnikih (od 6 do 17 let)

Varnost in učinkovitost infliksimaba so ocenili v multicentrični, randomizirani, odprti klinični študiji vzporednih skupin (študija 15) pri 60 pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 17 let (mediana starost 14,5 let) z zmerno do močno aktivnim ulceroznim kolitisom (ocena Mayo od 6 do 12; delna endoskopska ocena ≥ 2), ki so se nezadostno odzvali na običajno zdravljenje. Na začetku študije je 53 % bolnikov prejemale imunomodulatorje (6-MP, AZA in/ali MTX), 62 % bolnikov pa je prejemale kortikosteroide. Prenehanje uporabe imunomodulatorjev in zmanjševanje odmerka kortikosteroidov sta bila dovoljena po tednu 0.

Vsi bolniki so prejeli indukcijsko shemo 5 mg/kg infliksimaba, in sicer na začetku (teden 0) ter 2. in 6. teden. Bolniki, ki se do 8. tedna niso odzvali na infliksimab ($n = 15$), niso več prejemale zdravila in so se vrnili na kontrolni pregled glede varnosti. Po 8. tednih so 45 bolnikov randomizirali in so za vzdrževalno zdravljenje prejemale 5 mg/kg infliksimaba bodisi na 8, bodisi na 12 tednov.

Delež bolnikov s kliničnim odzivom 8. teden je bil 73,3 % (44/60). Klinični odziv 8. teden je bil podoben med bolniki, ki so na začetku prejemale sočasno imunomodulator, in med tistimi, ki ga niso. Klinična remisija v 8. tednu je bila 33,3 % (17/51) (merjeno z indeksom aktivnosti ulceroznega kolitisa pri pediatričnih bolnikih PUCAI [*Paediatric Ulcerative Colitis Activity Index*]).

V 54. tednu je bil delež bolnikov v klinični remisiji (merjeno z indeksom PUCAI) 38 % (8/21) v skupini, ki je dobivala vzdrževalno zdravljenje na 8 tednov, in 18 % (4/22) v skupini, ki je dobivala vzdrževalno zdravljenje na 12 tednov. Med bolniki, ki so na začetku dobivali kortikosteroide, je bil delež tistih v remisiji in brez uporabe kortikosteroidov v 54. tednu 38,5 % (5/13) v skupini, ki je

dobivala vzdrževalno zdravljenje na 8 tednov, in 0 % (0/13) v skupini, ki je dobivala vzdrževalno zdravljenje na 12 tednov.

V tej študiji je bilo več bolnikov v starostni skupini od 12 do 17 let (45/60) kot v starostni skupini od 6 do 11 let (15/60). Število bolnikov v vsaki podskupini je sicer premajhno, da bi dopuščalo dokončne sklepe o vplivu starosti, vendar je bilo v mlajši starostni skupini več bolnikov, ki so zaradi nezadostne učinkovitosti potrebovali zvišanje odmerka ali so zaradi nje prekinili zdravljenje.

Druge pediatrične indikacije

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje infliksimab, za vse skupine pediatrične populacije z revmatoidnim artritisom, juvenilnim idiopatskim artritisom, psoriatičnim artritisom, ankilozirajočim spondilitisom, psorazio in Crohnovo boleznijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Sorazmerno s povečanjem enkratnega odmerka infliksimaba 1, 3, 5, 10 ali 20 mg/kg v intravenski infuziji sta se povečali tudi največja koncentracija tega zdravila v serumu (C_{maks}) in površina pod krivuljo koncentracije po času (AUC). Porazdelitveni volumen v stanju dinamičnega ravnovesja (mediana V_d od 3,0 do 4,1 litra) ni bil odvisen od danega odmerka, kar pomeni, da se infliksimab razporedi pretežno po žilnem razdelku. Niso opažali časovne odvisnosti farmakokinetike infliksimaba. Poti izločanja infliksimaba niso bile ugotovljene. V urinu niso našli infliksimaba v nespremenjeni obliki. Pri bolnikih z revmatoidnim artritisom niso opažali večje odvisnosti očistka in porazdelitvenega volumna zdravila od starosti ali telesne mase. Farmakokinetike infliksimaba pri starejših bolnikih niso raziskovali. Tudi študij pri bolnikih z jetrno ali ledvično boleznijo ni bilo.

Po enkratnem odmerku 3, 5 ali 10 mg/kg so bile mediane vrednosti C_{maks} 77, 118 in 277 mikrogramov/ml. Mediani končni razpolovni čas po teh odmerkih je znašal od 8 do 9,5 dni. Pri večini bolnikov so infliksimab našli v serumu še najmanj 8 tednov po priporočenem enkratnem odmerku za zdravljenje Crohnove bolezni, 5 mg/kg, ali pri vzdrževalnem odmerku za zdravljenje revmatoidnega artritisa, 3 mg/kg na vsakih 8 tednov.

Po večkratni uporabi infliksimaba (5 mg/kg na začetku, v 2. in 6. tednu pri Crohnovi bolezni s fistulami oz. 3 ali 10 mg/kg na vsake 4 ali 8 tednov pri revmatoidnem artritisu) so ugotavljali blago kopičenje zdravila v serumu po drugem odmerku. Nadaljnega klinično pomembnega kopičenja niso opažali. Pri večini bolnikov s Crohnovo boleznijo s fistulami so infliksimab ugotavljali v serumu še 12 tednov (razpon: od 4 do 28 tednov) po infuziji.

Pediatrična populacija

Analiza populacijske farmakokinetike na podlagi podatkov, pridobljenih pri bolnikih z ulceroznim kolitisom ($n = 60$), Crohnovo boleznijo ($N = 112$), juvenilnim revmatoidnim artritisom ($N = 117$) in boleznijo Kawasaki ($N = 16$) v starostni skupini od 2 mesecev do 17 let, je pokazala, da je izpostavljenost infliksimabu nelinearno odvisna od telesne mase. Pri uporabi infliksimaba 5 mg/kg vsakih 8 tednov je bila napovedana mediana izpostavljenosti infliksimabu v stanju dinamičnega ravnovesja (površina pod krivuljo koncentracija-čas v stanju dinamičnega ravnovesja, AUC_{ss}) pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 let do 17 let, približno 20 % nižja od napovedane mediane izpostavljenosti zdravilu v stanju dinamičnega ravnovesja pri odraslih. Pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 leti do manj kot 6 let, je bila napovedana mediana vrednost AUC_{ss} 40 % nižja kot pri odraslih, vendar je število bolnikov, zajetih v to oceno, omejeno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Infliksimab ne reagira navzkrižno s TNF_α drugih vrst, le s človeškim in šimpanzovim, zato je malo konvencionalnih predkliničnih podatkov o varnosti infliksimaba. Študija razvojne toksičnosti, opravljena na miših z uporabo analognega protitelesa, ki selektivno zavira delovanje mišjega TNF_α , ni

pokazala znakov toksičnosti za mater, embriotoksičnosti ali teratogenosti. V študiji plodnosti in splošne reprodukcijske sposobnosti se je po uporabi istega analognega protitelesa število bregov miši zmanjšalo. Ni znano, ali je to posledica učinka zdravila na samce, na samice ali na oba spola. V 6-mesečni študiji toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri miših z uporabo istega analognega protitelesa proti mišjem TNF_{α} so opazili kopičenje kristalov na lečni kapsuli nekaterih mišjih samcev, ki so prejeli zdravilo. Pri bolnikih specifične oftalmološke preiskave za oceno pomembnosti tega izsledka za človeka niso bile izvedene. Dolgoročne študije za ovrednotenje kancerogenosti infliksimaba niso bile izvedene. Študije pri miših s pomanjkanjem TNF_{α} niso pokazale povečanja pogostosti tumorjev po provokaciji z znanimi sprožilci novih tumorjev in/ali spodbujevalci.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dinatrijev sukcinat heksahidrat
jantarna kislina
saharoza
polisorbat 80 (E 433)

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Pred rekonstitucijo

4 leta pri temperaturi 2 °C – 8 °C

Zdravilo Zessly se lahko shranjuje pri temperaturah do največ 30 °C za enkratno obdobje do 6 mesecev, vendar ne dlje od originalnega datuma izteka roka uporabnosti. Novi datum izteka roka uporabnosti je treba napisati na škatlo. Ko zdravilo Zessly enkrat vzamete iz hladilnika, ga ne smete vrniti nazaj v hladilnik.

Po rekonstituciji

Pokazali so, da je rekonstituirana raztopina zdravila Zessly kemično in fizikalno stabilna 24 ur pri 2 °C – 30 °C. Z mikrobiološkega stališča pa morate raztopino uporabiti čim prej, najpozneje pa v roku 3 ur po rekonstituciji in redčenju. Če raztopina ni uporabljena takoj, je za pogoje in čas shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik, in le-to ne sme trajati dlje kot 24 ur pri temperaturi med 2 °C-8 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Za pogoje shranjevanja do 30 °C pred rekonstitucijo zdravila glejte poglavje 6.3.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala (steklo tipa 1) z gumijastim zamaškom in aluminijasto zaporko, zaščiteno s plastično ploščico.

Zessly je na voljo v pakiranjih po 1, 2, 3, 4 ali 5 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

1. Izračunajte odmerek in število potrebnih vial zdravila Zessly. Ena viala vsebuje 100 mg infliksimaba. Izračunajte celoten volumen potrebne rekonstituirane raztopine zdravila Zessly.
2. Eno vialo zdravila Zessly rekonstituirajte z 10 ml vode za injekcije v aseptičnih pogojih. Uporabite brizgo z iglo premera 0,8 mm (21 G) ali tanjšo. Odstranite ploščico na zaporki viala in njen vrh obrišite z zložencem, prepojenim s 70 % alkoholom. Zabodite iglo skozi osrednji del gumijastega zamaška viala in usmerite curek vode za injekcije proti stekleni steni viala. Z vrtenjem viala rahlo premešajte raztopino, da se bo liofilizirani prašek raztopil. Ne mešajte predolgo ali premočno. **NE STRESAJTE!** Nič nenavadnega ni, če se raztopina pri rekonstituciji peni. Rekonstituirana raztopina naj stoji 5 minut. Preverite, ali je raztopina brezbarvna do svetlo rjava in opalescentna. V raztopini se lahko pojavi nekaj drobnih prosojnih delcev, saj je infliksimab beljakovina. Če pa so prisotni neprosojni delci, obarvanje ali drugi tuji delci, raztopine ne smete uporabiti.
3. Celoten volumen (odmerek) rekonstituirane raztopine zdravila Zessly razredčite do 250 ml z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Rekonstituirane raztopine zdravila Zessly ne redčite z nobeno drugo tekočino. Razredčite tako, da iz 250 ml steklenice ali infuzijske vrečke odzamete tisti volumen 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, ki ustreza volumnu rekonstituiranega zdravila, nato pa vanjo počasi dodajte celoten volumen rekonstituirane raztopine zdravila Zessly in rahlo premešajte. Če je bilo po rekonstituciji in redčenju zdravilo shranjeno v hladilniku, je treba raztopino za infundiranje pred korakom 4 (infundiranje) pustiti 3 ure na temperaturi do 25 °C, da doseže sobno temperaturo.
4. Infuzijsko raztopino infundirajte bolniku v času, ki naj ne bo krajši od priporočenega trajanja infuzije (glejte poglavje 4.2). Uporabite lahko le infuzijske komplete, opremljene z linijskim, sterilnim, nepirogenim filtrom, ki le malo veže beljakovine (velikost por 1,2 mikrometra ali manj). Ker raztopina za infundiranje ne vsebuje konzervansov, priporočamo, da z dajanjem infuzije začnete čim prej, v roku 3 ur po rekonstituciji in redčenju. Če sta rekonstitucija in razredčenje opravljena v aseptičnih pogojih, smete infuzijsko raztopino zdravila Zessly uporabiti v roku 24 ur, če je shranjena pri temperaturi od 2 °C–8 °C. Neporabljenega ostanka raztopine za infundiranje ne smete shraniti za poznejšo uporabo.
5. Študije za ovrednotenje fizikalno biokemične združljivosti zdravila Zessly z drugimi zdravili niso bile izvedene, zato ga ne smete dati sočasno v isti intravenski liniji z drugimi zdravili.
6. Zdravilo Zessly morate pred uporabo vedno pregledati, da ugotovite, ali vsebuje delce in ali je obarvano. Če opazite vidne neprosojne delce, obarvanje ali tuje delce, ga ne smete uporabiti.
7. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. maj 2018

Datum zadnjega podaljšanja: 28. november 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE
UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC
(PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA
SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
AVSTRIJA

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

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Izobraževalni program obsega opozorilno kartico za bolnika, ki jo ima bolnik pri sebi. Kartica je namenjena beleženju datumov in rezultatov določenih preiskav kot tudi lažji izmenjavi posebnih informacij glede trenutnega zdravljenja z zdravilom med bolnikom in zdravstvenim(i) delavcem(i), ki sodeluje(jo) pri zdravljenju bolnika.

Opozorilna kartica za bolnika mora vsebovati naslednja pomembna sporočila:

- Opomnik za bolnike, da morajo pokazati opozorilno kartico za bolnika vsem zdravstvenim delavcem, ki sodelujejo pri zdravljenju (tudi v nujnih stanjih) ter sporočilo za zdravstvene delavce, da bolnik uporablja zdravilo Zessly.
- Navedba glede potrebnega beleženja imena ter številke serije zdravila.
- Prostor za beleženje tipa, datuma in rezultata presejalnih testov na TB.
- Da lahko zdravljenje z zdravilom Zessly zveča tveganje za resne okužbe/sepsa, oportunistične okužbe, tuberkulozo, reaktivacijo hepatitisa B in okužbo z BCG pri dojenčkih, ki so bili *in utero* ali med dojenjem izpostavljeni infliksimabu, in kdaj poiskati zdravniško pomoč.
- Kontaktni podatki zdravnika, ki je predpisal zdravilo.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Zessly 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje
infliksimab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 100 mg infliksimaba.
Po rekonstituciji vsebuje en ml 10 mg infliksimaba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: dinatrijev sukcinat heksahidrat, jantarna kislina, saharoza, polisorbit 80 (E 433).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

1 viala 100 mg
2 viali 100 mg
3 viala 100 mg
4 viala 100 mg
5 vial 100 mg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba
Pred uporabo razredčite.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
EXP izven hladilnika ____

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Lahko se shranjuje pri temperaturi do 30 °C za enkratno obdobje do 6 mesecev, vendar ne dlje od originalnega datuma izteka roka uporabnosti.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Avstrija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1280/001 1 viala 100 mg
EU/1/18/1280/002 2 viali 100 mg
EU/1/18/1280/003 3 viala 100 mg
EU/1/18/1280/004 4 viala 100 mg
EU/1/18/1280/005 5 vial 100 mg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Zessly 100 mg prašek za koncentrat
infliksimab
samo za i.v. uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

intravenska uporaba po rekonstituciji in redčenju

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

100 mg

6. DRUGI PODATKI

Zessly infliksimab OPOZORILNA KARTICA ZA BOLNIKA Ime bolnika: Ime zdravnika: Telefonska številka zdravnika: Ta opozorilna kartica za bolnika vsebuje pomembne varnostne informacije, ki jih morate poznati, preden prejmete zdravilo Zessly pa termed zdravljenjem z njim. Kartico pokažite vsem zdravnikom, ki sodelujejo pri vašem zdravljenju. Preden začnete uporabljati to zdravilo, natančno preberite navodilo za uporabo. Datum začetka zdravljenja z zdravilom Zessly: Trenutno odmerjanje: Pomembno je, da si vi in zdravnik zabeležita ime in številko serije vašega zdravila. Zdravnik naj zabeleži tip in datum zadnjega presejaln-ega(ih) test-a(ov) za tuberkulozo (TBC): <table border="0"> <tr> <td>Test</td> <td>Test</td> </tr> <tr> <td>Datum</td> <td>Datum</td> </tr> <tr> <td>Rezultat:</td> <td>Rezultat:</td> </tr> </table> Pri vsakem obisku zdravnika imejte s seboj tudi seznam vseh drugih zdravil, ki jih jemljete. Seznam alergij: Seznam ostalih zdravil:	Test	Test	Datum	Datum	Rezultat:	Rezultat:	OKUŽBE Pred zdravljenjem z zdravilom Zessly • Zdravniku povejte, če imate kakršno koli, tudi najmanjšo okužbo. • Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste kdaj imeli tuberkulozo ali če ste bili v tesnem stiku s tuberkuloznim bolnikom. Zdravnik vas bo testiral, da bo ugotovil, ali imate tuberkulozo. Zdravnik naj zabeleži tip in datum zadnjega presejalnega test-a(ov) za TBC na opozorilno kartico. • Zdravniku povejte, če imate hepatitis B ali če sumite, da ste nosilec virusa hepatitis B. Med zdravljenjem z zdravilom Zessly • Zdravniku morate takoj povedati, če imate znake, ki kažejo na okužbo. Ti znaki so zvišana telesna temperatura, utrujenost, (trdovraten) kašelj, kratka sapa, izguba telesne mase, nočno potenje, driska, rane, težave z zobmi, pekoče uriniranje ali gripi podobni znaki. NOSEČNOST, DOJENJE IN CEPLJENJA • Če ste med nosečnostjo prejeli zdravilo Zessly ali če dojite, je pomembno, da o tem obvestite zdravnika vašega dojenčka, preden dojenček prejme katero koli cepivo. Vaš dojenček v obdobju 12 mesecev po rojstvu ali med dojenjem ne sme prejeti "živega cepiva", kot je cepivo BCG (uporablja se za preprečevanje tuberkuloze), razen če zdravnik vašega dojenčka predlaga drugače. To kartico nosite s seboj še 4 mesece po zadnjem odmerku zdravila Zessly ali v primeru nosečnosti še 12 mesecev po rojstvu otroka. Neželeni učinki se lahko pojavijo še dolgo časa po zadnjem odmerku zdravila.
Test	Test						
Datum	Datum						
Rezultat:	Rezultat:						

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Zessly 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje infliksimab (infliksimabum)

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal tudi opozorilno kartico za bolnika, na kateri so navedeni pomembnejši varnostni podatki, ki jih morate poznati, preden prejmete zdravilo Zessly in tudi med zdravljenjem z njim.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Zessly in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Zessly
3. Kako uporabljati zdravilo Zessly
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Zessly
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Zessly in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Zessly vsebuje učinkovino infliksimab. Infliksimab je monoklonsko protitelo - vrsta beljakovine, ki se veže na določeno tarčo v telesu, imenovano TNF (tumorje nekrotizirajoči faktor) alfa.

Zdravilo Zessly spada v skupino zdravil, ki se imenujejo "zaviralci TNF". Uporablja se za zdravljenje naslednjih vnetnih bolezni pri odraslih:

- revmatoidni artritis
- psoriatični artritis
- ankilozirajoči spondilitis (Bechterew sindrom)
- psoriaza

Zdravilo Zessly se uporablja tudi za zdravljenje odraslih in otrok starih 6 let in več za:

- Crohnovo bolezen
- ulcerozni kolitis

Zdravilo Zessly deluje tako, da se selektivno veže na TNF-alfa in zavira njegovo delovanje. TNF-alfa sodeluje v procesu vnetja v telesu, zato se z njegovim zaviranjem vnetje v telesu lahko zmanjša.

Revmatoidni artritis

Revmatoidni artritis je vnetna bolezen sklepov. Če imate aktivni revmatoidni artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Zessly skupaj z zdravilom metotreksat za:

- zmanjšanje znakov in simptomov te bolezni,
- upočasnitev napredovanja okvare sklepov,
- izboljšanje funkcije sklepov.

Psoriatični artritis

Psoriatični artritis je vnetna bolezen sklepov, ki jo običajno spremlja psoriza. Če imate aktiven psoriatični artritis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Zessly za:

- zmanjšanje znakov in simptomov vaše bolezni,
- upočasnitev napredovanja okvare sklepov,
- izboljšanje telesne sposobnosti.

Ankilozirajoči spondilitis (Bechterew sindrom)

Ankilozirajoči spondilitis je vnetna bolezen hrbtenice. Če imate ankilozirajoči spondilitis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Zessly za:

- zmanjšanje znakov in simptomov bolezni,
- izboljšanje telesne sposobnosti.

Psoriza

Psoriza (luskavica) je vnetna bolezen kože. Če imate zmerno do hudo psorizo s plaki, boste najprej prejeli druga zdravila ali drugo terapijo, npr. fototerapijo. Če ta zdravila ali terapije ne delujejo dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Zessly za zmanjševanje znakov in simptomov bolezni.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je vnetna bolezen črevesja. Če imate ulcerozni kolitis, boste najprej prejeli druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Zessly za zdravljenje vaše bolezni.

Crohnova bolezen

Crohnova bolezen je vnetna bolezen črevesja. Če imate Crohnovo bolezen, boste najprej prejeli druga zdravila. Če ta zdravila ne delujejo dovolj dobro, boste prejeli zdravilo Zessly za:

- zdravljenje aktivne Crohnove bolezni,
- zmanjšanje števila nenormalnih odprtin (fistul), ki tvorijo povezavo med črevesjem in kožo, in ki jih niso odpravila druga zdravila ali kirurški poseg.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Zessly

Ne uporabljajte zdravila Zessly:

- če ste alergični na infliksimab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6),
- če ste alergični (preobčutljivi) na glodalske proteine,
- če imate tuberkulozo (TBC) ali katero drugo hudo okužbo, npr. pljučnico ali sepso,
- če imate zmerno ali hudo srčno popuščanje.

Ne uporabljajte zdravila Zessly, če menite, da se katero od zgoraj navedenih stanj nanaša na vas. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, preden začnete prejemati zdravilo Zessly.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred ali med zdravljenjem z zdravilom Zessly, se v naslednjih primerih posvetujte z zdravnikom:

Predhodno ste se že zdravili s katerim koli zdravilom, ki vsebuje infliksimab

- Povejte zdravniku, če ste se v preteklosti že zdravili z zdravili, ki vsebujejo infliksimab, in sedaj ponovno začnete zdravljenje.
- Če ste prekinili zdravljenje z infliksimabom za več kot 16 tednov, obstaja večje tveganje za pojav alergijskih reakcij ob ponovni uvedbi zdravljenja.

Okužbe

- Preden prejmete zdravilo Zessly, povejte zdravniku, če imate okužbo, tudi če je zelo blaga.

- Preden prejmete zdravilo Zessly, povejte zdravniku, če ste kdaj živeli v ali potovali po krajih, kjer so pogoste okužbe, imenovane histoplazmoza, kokcidioidomikoza ali blastomikoza. Te okužbe povzročajo posebne vrste gliv, ki lahko prizadenejo pljuča ali druge dele telesa.
- Med zdravljenjem z zdravilom Zessly se lahko poveča dovzetnost za okužbe. Če ste stari 65 let ali več, je to tveganje večje.
- Te okužbe so lahko resne in vključujejo tuberkulozo, okužbe, ki jih povzročajo virusi, glive, bakterije ali drugi organizmi iz okolja, ter sepso, kar je lahko življenjsko nevarno.

Zdravniku takoj povejte, če ste dobili simptome okužbe med zdravljenjem z zdravilom Zessly. Simptomi vključujejo zvišano telesno temperaturo, kašelj, gripi podobne simptome, splošno slabo počutje, rdečo ali vročo kožo, rane ali težave z zobmi in dlesnimi. Zdravnik bo morda priporočil začasno prekinitev zdravljenja z zdravilom Zessly.

Tuberkuloza (TBC)

- Zelo pomembno je, da zdravniku poveste, če ste imeli kdaj v preteklosti tuberkulozo ali če ste bili v tesnejšem stiku z osebo s tuberkulozo ali z osebo, ki je v preteklosti imela tuberkulozo.
- Zdravnik bo opravil tuberkulinski test, da ugotovi ali imate tuberkulozo. Pri bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, so poročali o primerih tuberkuloze, tudi pri bolnikih, ki so že bili zdravljeni z zdravili proti TBC. Zdravnik bo vpisal te preiskave na vašo opozorilno kartico za bolnika.
- Če zdravnik sumi, da je možno, da imate tuberkulozo, vas bo lahko zdravil z zdravili za tuberkulozo, preden boste začeli zdravljenje z zdravilom Zessly.

Če se v času zdravljenja pojavijo znaki tuberkuloze, o tem nemudoma obvestite zdravnika. Znaki vključujejo trdovraten kašelj, hujšanje, utrujenost, zvišano telesno temperaturo, nočno potenje.

Virus hepatitisa B

- Preden prejmete zdravilo Zessly, povejte zdravniku, če ste prenašalec hepatitisa B ali če ste ga imeli kdaj v preteklosti.
- Povejte zdravniku, če mislite, da pri vas obstaja možnost, da bi se okužili s hepatitisom B.
- Zdravnik vas mora testirati za virus hepatitisa B.
- Zdravljenje z zaviralci TNF, kot je zdravilo Zessly, lahko vodi do reaktivacije virusa hepatitisa B pri bolnikih, ki prenašajo ta virus, kar je lahko v nekaterih primerih življenjsko nevarno.

Težave s srcem

- Povejte zdravniku, če imate kakršne koli težave s srcem, kot na primer blago srčno popuščanje.
- Zdravnik bo skrbno spremljal vaše srce.

Zdravniku povejte takoj, če se med zdravljenjem z zdravilom Zessly pojavijo novi znaki srčnega popuščanja ali se obstoječi znaki poslabšajo. Znaki so kratka sapa ali otekanje stopal.

Rak in limfom

- Preden prejmete zdravilo Zessly, povejte zdravniku, če imate ali ste imeli kdaj v preteklosti limfom (vrsta krvnega raka) oziroma katero koli drugo vrsto raka.
- Bolniki s hudo obliko revmatoidnega artritisa, ki imajo to bolezen že dolgo časa, imajo lahko večje tveganje za nastanek limfoma.
- Otroci in odrasli, ki prejemajo zdravilo Zessly, imajo lahko povečano tveganje za pojav limfoma ali katere druge vrste raka.
- Pri nekaterih bolnikih, ki so prejeli zaviralce TNF, vključno z zdravilom Zessly, se je pojavila redka oblika raka, ki mu pravimo hepatosplenični limfom celic T. Od teh bolnikov je bila večina najstnikov ali mladih moških in večina je imela Crohnovo bolezen ali ulcerozni kolitis. Ta vrsta raka je bila običajno smrtna. Skoraj vsi bolniki so poleg zaviralcev TNF prejeli tudi zdravila, ki vsebujejo azatioprin ali 6-merkaptopurin.
- Pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z infliksimabom, so se pojavile določene vrste kožnega raka. Povejte zdravniku, če med ali po zdravljenju opazite na koži kakršne koli spremembe ali izrastke.

- Pri nekaterih ženskah z revmatoidnim artritisom, ki so se zdravile z infliksimabom, se je pojavil rak materničnega vratu. Ženskam, ki prejemajo zdravilo Zessly, vključno s starejšimi od 60 let, lahko zdravnik priporoči redne presejalne teste za raka materničnega vratu.

Pljučna bolezen ali bolniki, ki veliko kadijo

- Preden prejmete zdravilo Zessly, povejte zdravniku, če imate kronično obstruktivno pljučno bolezen (KOPB) ali če veliko kadite.
- Bolniki s KOPB in tisti, ki veliko kadijo, imajo lahko povečano tveganje za nastanek raka pri zdravljenju z zdravilom Zessly.

Bolezni živčevja

- Povejte zdravniku, če imate ali ste kdaj prej že imeli kakršne koli nevrološke težave, preden se začnete zdraviti z zdravilom Zessly. To vključuje bolezni, kot so multipla skleroza, Guillain-Barréjev sindrom, če ste imeli napade krčev ali so vam diagnosticirali "optični nevritis". Zdravniku povejte takoj, če se pojavijo simptomi nevrološke bolezni med zdravljenjem z zdravilom Zessly. Znaki vključujejo spremembe vida, šibkost v rokah in nogah, odrevenelost ali mravljinčenje v katerem koli delu telesa.

Nenormalne odprtine na koži

- Obvestite zdravnika, če imate na koži nenormalne odprtine (fistule), preden začnete prejemati zdravilo Zessly.

Cepljenje

- Obvestite zdravnika, če ste bili pred kratkim cepljeni ali boste cepljeni.
- Vsa priporočena cepljenja morate prejeti pred začetkom zdravljenja z zdravilom Zessly. Med zdravljenjem z zdravilom Zessly lahko prejmete nekatera cepiva, vendar med uporabo zdravila Zessly ne smete prejeti živih cepiv (cepiv, ki vsebujejo žive, a oslABLJENE povzročitelje okužb), saj lahko le-ta povzročijo okužbo.
- Če ste zdravilo Zessly prejemali v času nosečnosti, lahko tudi pri vašem dojenčku obstaja večje tveganje za okužbo kot rezultat prejema živega cepiva v prvem letu življenja. Pomembno je, da zdravnike vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce obvestite, da ste prejemali zdravilo Zessly, da bodo lahko presodili, kdaj sme vaš dojenček prejeti katero koli cepivo, vključno z živimi cepivi, kot je cepivo BCG (uporablja se za preprečevanje tuberkuloze).
- Če dojite, je pomembno, da zdravnika vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce obvestite o vaši uporabi zdravila Zessly, preden vaš dojenček prejme katero koli cepivo. Za več informacij glejte poglavje o Nosečnosti in dojenju.

Povzročitelji okužb v terapevtske namene

- Obvestite zdravnika, če ste pred kratkim prejeli ali boste prejeli povzročitelje okužb v terapevtske namene (kot je uporaba BCG za zdravljenje raka).

Kirurški ali zobozdravstveni posegi

- Obvestite zdravnika, če je pri vas načrtovan kirurški ali zobozdravstveni poseg.
- Obvestite kirurga ali zobozdravnika, da prejimate zdravilo Zessly in mu pokažite svojo opozorilno kartico za bolnika.

Težave z jetri

- Pri nekaterih bolnikih, ki prejemajo infliksimab, so se pojavile resne težave z jetri. Takoj obvestite zdravnika, če se med zdravljenjem z zdravilom Zessly pojavijo simptomi težav z jetri. Znaki vključujejo porumenelost kože in oči, temno rjavo obarvan urin, bolečino ali oteklino na zgornji desni strani trebuha, bolečino v sklepih, kožne izpuščaje ali zvišano telesno temperaturo.

Nizko število krvnih celic

- Pri nekaterih bolnikih, ki prejemajo infliksimab, telo morda ne bo tvorilo dovolj krvnih celic, ki pomagajo v boju proti okužbam ali pri zaustavljanju krvavitve.

Takoj obvestite zdravnika, če se med zdravljenjem z zdravilom Zessly pojavijo simptomi nizkega števila krvnih celic. Znaki vključujejo dolgotrajno zvišano telesno temperaturo, večjo nagnjenost h krvavitvam ali nastanku podplutb, majhne rdeče ali vijoličaste pike, ki jih povzroči podkožna krvavitev, ali bledico.

Bolezni imunskega sistema

- Pri nekaterih bolnikih, ki prejemajo infliksimab, so se pojavili simptomi bolezni imunskega sistema, imenovane lupus.

Takoj obvestite zdravnika, če se med zdravljenjem z zdravilom Zessly pojavijo simptomi lupusa. Znaki vključujejo bolečino v sklepih ali izpuščaj na licih ali rokah, ki je občutljiv na sončno svetlobo.

Otroci in mladostniki

Zgoraj navedene informacije veljajo tudi za otroke in mladostnike. Poleg tega še:

- Pri nekaterih otrocih in najstnikih, ki so prejeli zaviralce TNF, kot je zdravilo Zessly, se je razvil rak, vključno z zelo neobičajnimi oblikami, ki se včasih končajo s smrtnim izidom.
- V primerjavi z odraslimi so se pri otrocih, ki so uporabljali infliksimab, pogostejše pojavile okužbe.
- Otroci morajo prejeti priporočena cepljenja, preden se začnejo zdraviti z zdravilom Zessly. Otroci lahko med zdravljenjem z zdravilom Zessly prejmejo nekatera cepiva, vendar med uporabo zdravila Zessly ne smejo prejeti živih cepiv.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom, preden boste prejeli zdravilo Zessly.

Druga zdravila in zdravilo Zessly

Bolniki z vnetnimi boleznimi že prejemajo zdravila za zdravljenje le teh. Ta zdravila lahko povzročijo neželene učinke. Zdravnik vam bo svetoval, katera zdravila morate še naprej jemati tudi med zdravljenjem z zdravilom Zessly.

Obvestite zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo, vključno s katerimi koli drugimi zdravili za zdravljenje Crohnove bolezni, ulceroznega kolitisa, revmatoidnega artritisa, ankilozirajočega spondilitisa, psoriatičnega artritisa ali psoriaze in z zdravili, ki se jih dobi brez recepta, kot so vitamini in rastlinski pripravki.

Še posebej povejte zdravniku, če uporabljate katero od naslednjih zdravil:

- Zdravila, ki vplivajo na vaš imunski sistem
- Kineret (anakinra). Zdravilo Zessly in Kineret se ne smeta uporabljati skupaj.
- Orencia (abatacept). Zdravilo Zessly in Orencia se ne smeta uporabljati skupaj.

Med uporabo zdravila Zessly ne smete prejeti živih cepiv. Če ste prejeli zdravilo Zessly med nosečnostjo ali če prejemate zdravilo Zessly med dojenjem, je pomembno, da o tem obvestite otrokovega zdravnika in druge zdravstvene delavce, ki skrbijo za vašega dojenčka, preden vaš dojenček prejme katero koli cepivo.

Če niste prepričani, ali kaj od naštetega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom, preden boste prejeli zdravilo Zessly.

Nosečnost, dojenje in plodnost

- Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Zdravilo Zessly se lahko uporablja med nosečnostjo ali med dojenjem le, če zdravnik meni, da je to pri vas potrebno.
- Če prejemate zdravilo Zessly, je treba preprečiti nosečnost med zdravljenjem in še vsaj 6 mesecev po prenehanju zdravljenja. Glede uporabe kontracepcije med tem časom se posvetujte z zdravnikom.
- Če ste v času nosečnosti prejeli zdravilo Zessly, ima vaš dojenček lahko povečano tveganje za okužbe.

- Pomembno je, da zdravnike vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce obvestite, da ste prejeli zdravilo Zessly, preden vaš dojenček prejme katero koli cepivo. Če ste v času nosečnosti prejeli zdravilo Zessly, lahko cepljenje dojenčka s cepivom BCG (uporablja se za preprečevanje tuberkuloze) v obdobju 12 mesecev po rojstvu povzroči okužbo z resnimi zapleti, vključno s smrtjo. Živih cepiv, kot je cepivo BCG, se vašemu dojenčku ne sme dati v obdobju 12 mesecev po rojstvu, razen če zdravnik vašega dojenčka predlaga drugače. Za več informacij glejte poglavje o cepljenjih.
- Če dojite, je pomembno, da zdravnike vašega dojenčka in druge zdravstvene delavce obvestite o vaši uporabi zdravila Zessly, preden vaš dojenček prejme katero koli cepivo. Živih cepiv se vašemu dojenčku ne sme dati med dojenjem, razen če zdravnik vašega dojenčka predlaga drugače.
- Pri dojenčkih, rojenih materam, ki so bile med nosečnostjo zdravljenje z infliksimabom, so poročali o močnem znižanju števila belih krvnih celic. Če ima vaš dojenček pogosto zvišano telesno temperaturo ali okužbe, takoj obvestite njegovega zdravnika.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Zessly verjetno ne vpliva na vašo sposobnost vožnje in upravljanja z orodji ali stroji. Če se po prejemu zdravila Zessly počutite utrujeni, omotični ali se ne počutite dobro, ne smete voziti ali upravljati kakršnih koli orodij ali strojev.

Zdravilo Zessly vsebuje natrij

Zdravilo Zessly vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. Vendar pa se zdravilo Zessly, preden ga dajo vam, zmeša z raztopino, ki vsebuje natrij. Obvestite zdravnika, če ste na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Zdravilo Zessly vsebuje polisorbato

Zdravilo Zessly vsebuje 0,5 mg polisorbata 80 (E 433) v eni viali, kar je enako 0,05 mg/ml v rekonstituirani raztopini. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate ali ima vaš otrok kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Zessly

Revmatoidni artritis

Običajni odmerek je 3 mg na kg telesne mase.

Psoriatični artritis, ankilozirajoči spondilitis (Bechterew sindrom), psoriza, ulcerozni kolitis in Crohnova bolezen

Običajni odmerek je 5 mg na kg telesne mase.

Kako uporabljati zdravilo Zessly

- Zdravilo Zessly vam bo dal zdravnik ali medicinska sestra.
- Zdravilo za infundiranje bo pripravil zdravnik ali medicinska sestra.
- Zdravilo vam bodo dali v obliki infuzije (kapalne) (v času 2 ur) v eno od ven, običajno v roki. Po tretjem odmerku se bo zdravnik morda odločil, da vam čas infundiranja zdravila Zessly skrajša na 1 uro.
- Med prejetjem zdravila Zessly in še eno do dve uri po tem vas bodo spremljali.

Koliko zdravila Zessly uporabiti

- Zdravnik bo določil odmerek, ki ga boste prejeli, in kako pogosto ga boste prejeli. To bo odvisno od vaše bolezni, telesne mase in tega, kako se odzivate na zdravilo Zessly.
- V spodnji preglednici je prikazano, kako pogosto boste običajno prejeli to zdravilo po prvem odmerku.

drugi odmerek	2 tedna po prvem odmerku
tretji odmerek	6 tednov po prvem odmerku
nadaljnji odmerki	vsakih 6 do 8 tednov, odvisno od vaše bolezni

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Zdravilo Zessly se sme pri otrocih uporabljati samo za zdravljenje Crohnove bolezni ali ulceroznega kolitisa. Otroci morajo biti stari 6 let ali starejši.

Če ste prejeli prevelik odmerek zdravila Zessly

Ker boste zdravilo prejeli od zdravnika ali medicinske sestre, je zelo malo verjetno, da ga boste prejeli preveč. Ni poznanih neželenih učinkov zaradi prejetja prevelikega odmerka zdravila Zessly.

Če ste pozabili ali izpustili odmerek zdravila Zessly

Če ste pozabili ali izpustili dogovorjen termin, da bi prejeli zdravilo Zessly, se čim prej dogovorite za naslednjega.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi tega zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Neželeni učinki so večinoma blagi do zmerni, vendar se lahko pri nekaterih bolnikih pojavijo resni neželeni učinki, ki jih je treba zdraviti. Neželeni učinki se lahko pojavijo tudi po koncu zdravljenja z zdravilom Zessly.

Če opazite katerega od naslednjih učinkov, nemudoma obvestite zdravnika:

- **znaki alergijske reakcije**, na primer otekanje obraza, ustnic, ust ali žrela, ki lahko povzročijo težave pri požiranju ali dihanju, kožni izpuščaj, koprivnica, otekanje dlani, stopal ali gležnjev. Nekateri od teh reakcij so lahko resne ali življenjsko nevarne. Alergijska reakcija lahko nastopi v času 2 ur po injekciji pa tudi kasneje. Drugi znaki z alergijo povezanih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo do 12 dni po prejemu injekcije, so bolečina v mišicah, zvišana telesna temperatura, bolečine v sklepih ali v čeljusti, vnetje žrela ali glavobol;
- **znaki težav s srcem**, na primer nelagodje ali bolečina v prsnem košu, bolečina v roki, bolečina v trebuhu, kratka sapa, tesnoba, vrtoglavica, omotica, omedlevica, potenje, siljenje na bruhanje (občutek slabosti), bruhanje, drhtenje ali razbijanje v prsnem košu, hitro ali počasno bitje srca in otekanje stopal;
- **znaki okužbe (vključno s TBC)**, na primer zvišana telesna temperatura, občutek utrujenosti, kašelj, ki je lahko dolgotrajen, kratka sapa, gripi podobni simptomi, hujšanje, nočno potenje, driska, rane, nabiranje ognjokov v črevesju ali okoli anusa (absces), težave z zobmi ali pekoč občutek med uriniranjem;
- **možni znaki raka**, ki med drugim vključujejo otekanje bezgavk, izgubo telesne mase, zvišano telesno temperaturo, nenavadne kožne vozličke, spremembe znamenj ali barve kože ali nenavadne krvavitve iz nožnice.
- **znaki težav s pljuči**, na primer kašelj, težave z dihanjem ali stiskanje v prsih;
- **znaki težav z živčevjem (vključno s težavami z očmi)**, na primer znaki možganske kapi (nenadna odrevenelost ali šibkost obraza, rok ali nog, predvsem na eni strani telesa; nenadna zmedenost, težave z govorom ali razumevanjem; težave z vidom na enem ali obeh očesih, težave s hojo, omotica, izguba ravnotežja ali koordinacije ali hud glavobol), epileptični napadi, mravljinčji/občutek odrevenelosti v katerem koli delu telesa ali šibkost rok ali nog, spremembe vida, na primer dvojni vid ali druge težave z očmi;
- **znaki težav z jetri** (vključno z okužbo s hepatitisom B, če ste imeli hepatitis B v preteklosti), na primer porumenelost kože ali oči, temno rjavo obarvan urin bolečina ali oteklina na zgornji desni strani želodčnega predela, bolečine v sklepih, kožni izpuščaji ali zvišana telesna temperatura;

- **znaki motnje v delovanju imunskega sistema**, na primer bolečine v sklepih ali izpuščaj na licih ali rokah, ki je občutljiv na sončno svetlobo (lupus), ali kašelj, kratka sapa, zvišana telesna temperatura ali kožni izpuščaj (sarkoidoza);
- **znaki znižanega števila krvnih celic**, na primer dolgotrajno zvišana telesna temperatura, večja nagnjenost h krvavitvam ali k nastanku podplutb, majhne rdeče ali vijoličaste pike zaradi podkožne krvavitve ali bledica;
- **znaki resnih težav s kožo**, kot so rdečkaste spremembe z izgledom tarče ali okrogle lise na trupu, pogosto z mehurji v središču, velika področja kože, ki se lušči ali lupi, razjede v ustih, grlu, nosu, na spolovilih in očeh ali majhne gnojne bule, ki se lahko razširijo po celnem telesu. Te kožne reakcije lahko spremlja zvišana telesna temperatura.

Če opazite katerega od zgornjih znakov, morate nemudoma obvestiti zdravnika.

Pri uporabi infliksimaba so opazili naslednje neželene učinke:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- želodčne bolečine, občutek slabosti
- virusne okužbe, na primer herpes ali gripa
- okužbe zgornjih dihal, na primer sinusitis
- glavobol
- neželeni učinek zaradi infuzije
- bolečine

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- spremenjeno delovanje vaših jeter, povečanje vrednosti jetrnih encimov (pokaže se v izvidih krvnih preiskav)
- okužbe pljuč in prsnega koša, na primer bronhitis ali pljučnica
- težko ali boleče dihanje, bolečine v prsih
- krvavitev v želodcu ali črevesju, driska, prebavne motnje, zgaga, zaprtje
- koprivnica (urtikarija), srbeč izpuščaj ali suha koža
- težave z ravnotežjem ali občutek omotice
- zvišana telesna temperatura, povečano potenje
- težave s krvnim obtokom, na primer nizek ali visok krvni tlak
- podplutbe, vročinski oblivi ali krvavitev iz nosu, topla in pordela koža (zardevanje)
- občutek utrujenosti ali šibkosti
- bakterijske okužbe, na primer zastrupitev krvi, absces ali okužba kože (celulitis)
- okužba kože zaradi glivic
- težave s krvjo kot na primer anemija ali nizko število belih krvnih celic
- otekle bezgavke
- depresija, težave s spanjem
- težave z očmi, vključno z rdečimi očmi in okužbami
- hitro bitje srca (tahikardija) ali razbijanje (palpitacije)
- bolečine v sklepih, mišicah ali hrbtu
- okužbe sečil
- luskavica, kožne težave, kot na primer ekcem, in izpadanje las
- reakcije na mestu injiciranja, na primer bolečina, otekanje, pordelost ali srbenje
- mrzlica, kopičenje vode pod kožo, ki povzroča otekanje
- občutek otrplosti ali mravljincev

Občasni (pojavijo se lahko se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- slaba prekrvavitev, otekanje ven
- kopičenje krvi zunaj krvnih žil (hematom) ali nastajanje podplutb
- kožne težave, na primer pojav mehurjev, bradavic, nenormalno obarvanje kože ali pigmentacija, otekle ustnice, ali zadebelitev kože ali rdeča, krastasta in luskasta koža

- hude alergijske reakcije (npr. anafilaksija), motnja v delovanju imunskega sistema (lupus), alergijske reakcije na tuje beljakovine
- počasnejše celjenje ran
- otekanje jeter (hepatitis) ali žolčnika, okvara jeter
- občutek pozabljenosti, razdražljivosti, zmedenosti, živčnosti
- težave z očmi, vključno z zamegljenim vidom ali slabovidnostjo, otečene oči ali ječmen na očesu
- novo nastalo srčno popuščanje ali poslabšanje srčnega popuščanja, počasen srčni utrip
- omedlevica
- epileptični krči, težave z živčevjem
- odprtina v debelem črevesju ali zamašitev tankega črevesja, želodčne bolečine ali krči
- otekanje trebušne slinavke (pankreatitis)
- glivične okužbe, na primer okužba s kvasovkami ali glivična okužba nohtov
- težave s pljuči (na primer edem)
- tekočina okrog pljuč (plevralni izliv)
- zoženje dihalnih poti v pljučih, ki povzroča težave z dihanjem
- vnetja pljučna mrena, ki povzroča ostre bolečine v prsnem košu, ki so močnejše ob dihanju (plevritis)
- tuberkuloza
- okužbe ledvic
- majhno število trombocitov, preveliko število belih krvnih celic
- okužbe nožnice
- rezultati krvnih preiskav, ki kažejo "protitelesa" proti lastnemu telesu
- spremembe ravni holesterola in maščob v krvi
- povečanje telesne mase (pri večini bolnikov je bilo povečanje telesne mase majhno)

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- vrsta krvnega raka (limfom)
- nezadostna oskrba telesa s kisikom preko krvi, motnje pretoka kot na primer zoženje krvnih žil
- vnetje možganskih ovojnic (meningitis)
- okužbe zaradi oslabiljenega imunskega sistema
- okužba s hepatitisom B, če ste ga že preboleli v preteklosti
- vnetje jeter zaradi težav z imunskim sistemom (avtoimunski hepatitis)
- težave z jetri, ki povzročajo porumenelost kože ali oči (zlatenica)
- nenormalno otekanje ali rast tkiva
- huda alergijska reakcija, ki lahko povzroči izgubo zavesti in je lahko življenjsko nevarna (anafilaktični šok)
- otekanje majhnih krvnih žil (vaskulitis)
- imunske bolezni, ki lahko prizadenejo pljuča, kožo in bezgavke (na primer sarkoidoza)
- kopičenje imunskih celic zaradi vnetnega odziva (granulomatozne lezije)
- pomanjkanje interesa ali čustev
- resne težave s kožo, na primer toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom in akutna generalizirana eksantematozna pustuloza
- ostale težave s kožo, kot so multififormni eritem, lihenoidne reakcije (srbeč rdeče-vijoličast kožni izpuščaj in/ali belo-sive nitaste črte na sluznicah), mehurji na koži in luščenje kože, ali turi (furunkuloza)
- resne težave z živčevjem, na primer transverzni mielit, multipli sklerozi podobna bolezen, vnetje vidnega živca in Guillain-Barréjev sindrom
- vnetje očesa, ki lahko povzroči spremembe vida, vključno s slepoto
- tekočina v srčni ovojnici (perikardni izliv)
- resne težave s pljuči (na primer intersticijska pljučna bolezen)
- melanom (vrsta kožnega raka)
- rak materničnega vratu
- majhno število krvnih celic, vključno z močno zmanjšanim številom belih krvnih celic

- majhne rdeče ali vijoličaste pike zaradi podkožnih krvavitev
- nenormalne vrednosti beljakovine v krvi, imenovane faktor komplementa, ki je del imunskega sistema

Neznana (pogostnostni ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- rak pri otrocih in odraslih
- redka vrsta krvnega raka, ki prizadene predvsem najstniške fante in mlade moške (hepatosplenični limfom celic T)
- odpoved jeter
- karcinom Merklvih celic (vrsta kožnega raka)
- Kaposijev sarkom, redka oblika raka, ki je posledica okužbe s humanim herpes virusom 8. Kaposijev sarkom se najpogosteje pojavlja kot škrlatne spremembe na koži
- poslabšanje dermatomiozitisa (kaže se kot kožni izpuščaj, ki spremlja šibkost mišic)
- srčni zastoj
- možganska kap
- začasna izguba vida med infundiranjem ali v roku 2 ur po infundiranju
- okužba zaradi živega cepiva zaradi oslabiljenega imunskega sistema
- težave po medicinskem posegu (vključno z infekcijskimi in neinfekcijskimi težavami)

Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Neželeni učinki pri otrocih in odraslih, ki so prejeli infliksimab za zdravljenje Crohnove bolezni, so se nekoliko razlikovali. Pri otrocih so se pogosteje pojavili naslednji neželeni učinki: nizko število rdečih krvnih celic (anemija), kri v blatu, nizko celokupno število belih krvnih celic (levkopenija), rdečica ali zardevanje, virusne okužbe, nizka raven belih krvnih celic, ki se borijo proti okužbi (nevtropenija), zlom kosti, bakterijska okužba in alergijske reakcije v dihalih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Zessly

V glavnem bodo za shranjevanje zdravila Zessly poskrbeli zdravstveni delavci. Pogoji shranjevanja so naslednji:

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake "EXP". Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).
- To zdravilo se lahko shranjuje tudi v originalni škatli izven hladilnika do največ 30 °C za enkratno obdobje do 6 mesecev, vendar ne dlje od originalnega datuma izteka roka uporabnosti. V tem primeru ga ne vračajte ponovno v hladilnik. Na škatlo napišite novi rok uporabnosti, ki vključuje dan/mesec/leto. To zdravilo zavrzite, če ga ne uporabite do izteka novega roka uporabnosti ali roka uporabnosti, natisnjene na škatli, kar nastopi prej.
- Priporočljivo je, da se pripravljeno raztopino za infuzijo zdravila Zessly, uporabi čim prej (v 3 urah). Vendar, če je bila raztopina pripravljena v aseptičnih pogojih, jo lahko za 24 ur shranite v hladilniku pri temperaturi 2 °C–8 °C.
- Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je raztopina spremenila barvo ali če vsebuje delce.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Zessly

- Učinkovina je infliksimab. Ena viala vsebuje 100 mg infliksimaba. Po pripravi en ml vsebuje 10 mg infliksimaba.
- Pomožne snovi so dinatrijev sukcinat heksahidrat, jantarna kislina, saharoza, polisorbit 80 (E 433) (glejte poglavje 2).

Izgled zdravila Zessly in vsebina pakiranja

Zdravilo Zessly je na voljo v steklenih vialah s praškom za koncentrat za raztopino za infundiranje (prašek za koncentrat). Prašek je bel.

Zdravilo Zessly je na voljo v pakiranjih po 1, 2, 3, 4 ali 5 vial. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Avstrija

Proizvajalec

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Avstrija

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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 MONOΠΡΟΣΩΠΗ 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 MONOΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija

Sandoz d.d. Latvia 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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Bolniki, ki se zdravijo z infliksimabom, morajo prejeti opozorilno kartico za bolnika.

Navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom – pogoji shranjevanja

Shranjujte pri temperaturi 2 °C – 8 °C.

Zdravilo Zessly se lahko shranjuje pri temperaturah do največ 30 °C za enkratno obdobje do 6 mesecev, vendar ne dlje od originalnega datuma izteka roka uporabnosti. Novi datum izteka roka uporabnosti je treba napisati na škatlo. Ko zdravilo Zessly enkrat vzamete iz hladilnika, ga ne smete vrniti nazaj v hladilnik.

Navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom – rekonstitucija, redčenje in infundiranje

Zaradi izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil morata biti jasno zabeležena lastniško ime in številka serije uporabljenega zdravila.

1. Izračunajte odmerek in število potrebnih vial zdravila Zessly. Ena viala vsebuje 100 mg infliksimaba. Izračunajte celoten volumen potrebne rekonstituirane raztopine zdravila Zessly.
2. Eno vialo zdravila Zessly rekonstituirajte z 10 ml vode za injekcije v aseptičnih pogojih. Uporabite brizgo z iglo premera 0,8 mm (21 G) ali tanjšo. Odstranite ploščico na zaporki viala in njen vrh obrišite z zložencem, prepojenim s 70-% alkoholom. Zabodite iglo skozi osrednji del gumijastega zamaška viala in usmerite curek vode za injekcije proti stekleni steni viala. Z vrtenjem viala rahlo premešajte raztopino, da se bo liofilizirani prašek raztopil. Ne mešajte predolgo ali premočno. NE STRESAJTE! Nič nenavadnega ni, če se raztopina pri rekonstituciji peni. Rekonstituirana raztopina naj stoji 5 minut. Preverite, ali je raztopina brezbarvna do svetlo rjava in opalescentna. V raztopini se lahko pojavi nekaj drobnih prosojnih delcev, saj je infliksimab beljakovina. Če pa so prisotni neprosojni delci, obarvanje ali drugi tuji delci, raztopine ne smete uporabiti.
3. Celoten volumen (odmerek) rekonstituirane raztopine zdravila Zessly razredčite do 250 ml z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Rekonstituirane raztopine zdravila Zessly ne redčite z nobeno drugo tekočino. Razredčite tako, da iz 250 ml steklenice ali infuzijske vrečke odzimate tisti volumen 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje, ki ustreza volumnu rekonstituiranega zdravila, nato pa vanjo počasi dodajte celoten volumen rekonstituirane raztopine zdravila Zessly in rahlo premešajte. Če je bilo po rekonstituciji in redčenju zdravilo shranjeno v hladilniku, je treba raztopino za infundiranje pred korakom 4 (infundiranje) pustiti 3 ure na temperaturi do 25 °C, da doseže sobno temperaturo.
4. Infuzijsko raztopino infundirajte bolniku v času, ki naj ne bo krajši od priporočenega trajanja infuzije. Uporabite lahko le infuzijske komplete, opremljene z linijskim, sterilnim, apirogenim filtrom, ki le malo veže beljakovine (velikost por 1,2 mikrometra ali manj). Ker raztopina za infundiranje ne vsebuje konzervansa, priporočamo, da z dajanjem infuzije začnete čimprej, v roku 3 ur po rekonstituciji in redčenju. Če sta rekonstitucija in redčenje opravljena v aseptičnih pogojih, smete infuzijsko raztopino zdravila Zessly uporabiti v roku 24 ur, če je bila shranjena pri temperaturi od 2 °C–8 °C. Neporabljenega ostanka raztopine za infundiranje ne smete shraniti za poznejšo uporabo.
5. Študije za ovrednotenje fizikalno biokemične združljivosti zdravila Zessly z drugimi zdravili niso bile izvedene, zato ga ne smete dati sočasno v isti intravenski liniji z drugimi zdravili.
6. Zdravilo Zessly morate pred uporabo vedno pregledati, da ugotovite, ali vsebuje delce in ali je spremenilo barvo. Če opazite vidne neprosojne delce, spremembo barve ali tuje delce, ga ne smete uporabiti.

7. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.